



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
**Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών**
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Ν. Καβαντζάς Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και
Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»**

Διευθυντής ΠΜΣ

Στ. Θεοχάρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στον καρκίνο
του πεπτικού συστήματος»**

Ονοματεπώνυμο: Γκορτσαλής Στυλιανός

Αρ. μητρώου: 20200655

Ιδιότητα: Φαρμακοποιός

Επιβλέπων ΜΔΕ: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Σακελλαρίου Στρατηγούλα

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και
Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Σ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ (Επιβλέπουσα) ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

Ε. ΘΥΜΑΡΑ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

Ε. ΛΑΚΙΩΤΑΚΗ

ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

.....

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ:

- ❖ **ICIs** (Immune Checkpoint Inhibitors)Αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου
- ❖ **NK-κύτταρα** (Natural-Killers κύτταρα).....Κύτταρα φυσικοί-φονείς
- ❖ **NER** (Nucleotide Excision Repair).....Επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίων
- ❖ **BER** (Base Excision Repair)Επιδιόρθωση με εκτομή βάσεων
- ❖ **HRR** (Homologous Recombination Repair).....Ομόλογος ανασυνδυασμός
- ❖ **NHEJ** (Non-Homologous End Joining)Σύνδεση μη ομόλογων άκρων
- ❖ **MMR** (Mismatch Repair)Επιδιόρθωση αταίριαστων ζευγών βάσεων
- ❖ **dMMR** (Mismatch Repair Deficiency).....Ανεπάρκεια του μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων
- ❖ **dMMR–MSI-H**..... Ανεπάρκεια μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων-υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια
- ❖ **pMMR–MSI-L**.....Λειτουργικός μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων-χαμηλή μικροδορυφορική αστάθεια
- ❖ **pMMR/MSS**.....Λειτουργικός μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων-μικροδορυφορική σταθερότητα
- ❖ **MSI-H**..... Υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια
- ❖ **TILs** (Tumor Infiltrating Lymphocytes)..... Λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο
- ❖ **NCCN** (National Comprehensive Cancer Network).....Εθνικό Ολοκληρωμένο Δίκτυο για τον Καρκίνο

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ:

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....σελ.	3-4
ABSTRACT.....σελ.	5-6
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....σελ.	7-15
II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑΣ.....σελ.	15
III. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....σελ.	16-17
IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....σελ.	18-48
IVa. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής.....σελ.	18-25
IVb. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του στομάχου.....σελ.	25-32
IVc. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου.....σελ.	32-41
IVd. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.....σελ.	41-48
V. ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΒΑΣΗ ΤΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ NCCN.....σελ.	48-49
VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ: ΟΙ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ ΚΑΤΑΚΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΑ ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ.....σελ.	50-52
VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....σελ.	52-53
VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ.	54-60

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ανοσοθεραπεία στη σύγχρονη Ιατρική επιστήμη αποτελεί σημαντικό σύμμαχο του ιατρού στην επιλογή θεραπευτικής γραμμής για τους ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού συστήματος (και ειδικότερα του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής, του στομάχου, του παχέος εντέρου και του ήπατος που αποτελούν τις συχνότερες θέσεις ανάπτυξης κακοηθειών). Για τον καθένα από τους τέσσερις αυτούς διαφορετικούς τύπους καρκίνου, η ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή εξαρτάται άμεσα -μεταξύ άλλων- από το στάδιο της νόσου και τον ιστολογικό τύπο, καθώς και από τα μοριακά χαρακτηριστικά και το μικροπεριβάλλον του όγκου. Με δεδομένες τις παραμέτρους αυτές, ο θεράπων ιατρός καλείται να σχεδιάσει ένα πλάνο φροντίδας της υγείας, με σκοπό να βελτιώσει την κλινική εικόνα του ασθενή και να του προσφέρει διαρκέστερη και ποιοτικότερη επιβίωση. Οι μελέτες των τελευταίων ετών, αναφέρουν μια ευρεία γκάμα ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων, με χαρακτηριστικά παραδείγματα τους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου, τα σκευάσματα που βασίζονται σε τροποποιημένα ανοσοκύτταρα, τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα διάφορα ανοσοκατασταλτικά ή/και ανοσοτροποποιητικά σκευάσματα, καθώς και τα διάφορα είδη ιντερφερονών, αυξητικών παραγόντων, κυτταροκινών και των ανταγωνιστών τους, αρκετά από τα οποία βρίσκονται ακόμα σε στάδιο προκλινικών ή κλινικών δοκιμών. Υπάρχουν ωστόσο αρκετά σκευάσματα η κυκλοφορία των οποίων έχει ήδη εγκριθεί από τους αρμόδιους φορείς, τα οποία διατίθενται σήμερα στους ασθενείς με πολλά υποσχόμενα θεραπευτικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, στον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής, χρησιμοποιούνται θεραπευτικά οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs) anti-PD-1 (Nivolumab και Pembrolizumab) με βάση τον έλεγχο MSI ή MMR, την ανοσοέκφραση PD-L1 και το υψηλό φορτίο μεταλλάξεων (TMB-H), καθώς και το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-HER-2 (Trastuzumab). Για τον καρκίνο του στομάχου, αξιοποιούνται οι anti-PD1 παράγοντες Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για ασθενείς με HER2-αρνητικούς όγκους και PD-L1 CPS ≥ 5 και Pembrolizumab ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία για MSI-H/dMMR ή TMB-H όγκους. Στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, χρησιμοποιούνται τα anti-PD-1 αντισώματα (Nivolumab και Pembrolizumab) μόνα ή σε συνδυασμό με το anti-CTLA-4 αντίσωμα Ipilimumab ως 1^{ης} ή επόμενης γραμμής θεραπεία για τα καρκινώματα με MSI-H/dMMR καθώς και τα αντισώματα anti-HER-2 (Trastuzumab), anti-EGFR (Cetuximab και

Panitumumab), anti-VEGF (Bevacizumab) κ.ά. Τέλος, για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα γίνεται θεραπευτική χρήση κυρίως των anti-PDL1 Atezolizumab και Durvalumab και του anti-CTLA4 Tremelimumab, σε συνδυαστικές θεραπείες που περιλαμβάνουν Atezolizumab-Bevacizumab ή Tremelimumab-Durvalumab. Υπό την προϋπόθεση ότι η παρασκευή, η διάθεση και η χορήγηση των σκευασμάτων αυτών πληρούν όλους τους κανόνες της επιστημονικής ηθικής και δεοντολογίας, τα αποτελέσματα από τη χορήγησή τους στο εγγύς μέλλον μπορεί να είναι ιδιαίτερος ενθαρρυντικά.

Λέξεις-κλειδιά: ανοσοθεραπεία, βιοδείκτες, ανοσορρύθμιση, καρκίνος, επιβίωση.

ABSTRACT

Immunotherapy in modern Medicine is a doctor's significant ally, in the direction of choosing the most suitable therapeutic line for cancer of the digestive system namely (esophagogastric junction, gastric, colorectal and liver carcinoma) patients. For each of these four gastrointestinal cancer types, the patient's response to therapy depends (among other factors) on the stage and the histological type of the disease, as well as the molecular characteristics and the tumor microenvironment. Given these parameters, the medical doctor is asked to draw a therapeutic plan, in the direction of improving the patient's clinical picture and offering a longer and more qualitative survival. Today, immunotherapy is an important weapon in the quiver of oncologists. Research papers of the latest years discuss a wide variety of immunotherapeutic agents, most of which are still under preclinical or clinical trials. There are, however, certain pharmaceuticals -the circulation of which has been officially approved- and that can be administered to the patients with much promising clinical results. Typical examples of those agents are the immune checkpoint inhibitors, the adoptive cell therapies, the monoclonal antibodies, the immunosuppressors and/or the immunomodulators, as well as the various interferons, growth factors, cytokines and their agonists. Specifically, in esophagogastric junction carcinoma, anti-PD-1 immune checkpoint inhibitors (ICIs) (Nivolumab and Pembrolizumab) are used therapeutically based on MSI or MMR screening, PD-L1 immunoexpression, and high tumor mutational burden (TMB- H), as well as the anti-HER-2 monoclonal antibody (Trastuzumab). In gastric cancer, the anti-PD1 agent Nivolumab is used in combination with chemotherapy for patients with HER2-negative tumors and PD-L1 CPS ≥ 5 and Pembrolizumab as 2nd-line treatment for MSI-H/dMMR or TMB-H tumors. In the case of colon cancer, anti-PD-1 antibodies (Nivolumab and Pembrolizumab) alone or in combination with the anti-CTLA-4 antibody Ipilimumab are used as 1st or next-line treatment for MSI-H/dMMR carcinomas as well as the anti-HER-2 antibodies (Trastuzumab), anti-EGFR (Cetuximab και Panitumumab), anti-VEGF (Bevacizumab). Finally, in hepatocellular carcinoma, anti-PDL1 Atezolizumab and Durvalumab and anti-CTLA4 Tremelimumab are mainly used therapeutically, in combination treatments that include Atezolizumab-Bevacizumab or Tremelimumab-Durvalumab. On condition that the production, distribution and

clinical administration of those agents fulfill all the scientific ethics and codes of conduct, the results of their use in the near future can be quite encouraging.

Key-words: *immunotherapy, biomarkers, immunoregulation, cancer, survival.*

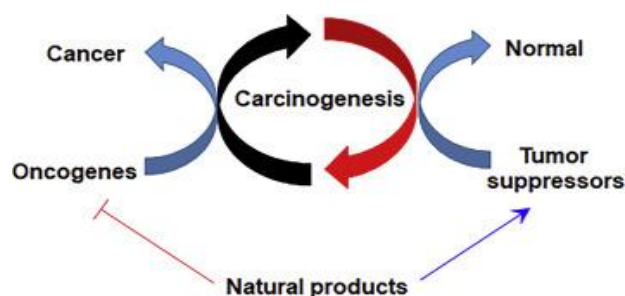
I. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης και της βιολογίας στον τομέα της θεραπείας κατά του καρκίνου, έχει υπάρξει αδιαμφισβήτητα αλματώδης. Οι θεραπευτικές επιλογές που είναι σήμερα διαθέσιμες προς την κατεύθυνση αυτήν, στοχεύουν είτε στην εκρίζωση του όγκου, είτε στην άμβλυνση της συμπτωματολογίας, είτε (για τους ασθενείς τελικού σταδίου) στην παρηγορητική φροντίδα για την υποστήριξη της ποιότητας ζωής. Αδρά, οι μέθοδοι θεραπείας μεταξύ των οποίων καλείται να επιλέξει ο σύγχρονος κλινικός ιατρός, όταν έχει να αντιμετωπίσει κάποιον ασθενή με καρκίνο, είναι οι εξής: **(α) η ακτινοθεραπεία (radiotherapy)**, η οποία προκαλεί επί τόπου καταστροφή του όγκου και αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού σε τοπικό επίπεδο, ενώ παράλληλα προλαμβάνει τις πιθανές μελλοντικές μεταστάσεις των (Liu et al, 2020), **(β) η χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ή/και των μεταστατικών όγκων (surgical excision of the tumor)**, η οποία εφαρμόζεται -ως επί το πλείστον- σε συμπαγείς και περιχαρακωμένους όγκους μεγάλων διαστάσεων οι οποίοι συχνά δημιουργούν χωροταξικά προβλήματα στον ανατομικό χώρο όπου φύονται (Tohme et al, 2017; Lu et al, 2018), **(γ) η χημειοθεραπεία (chemotherapy)**, η οποία έχει ως σκοπό της την παρεμπόδιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, και επομένως την καταστολή των νεοπλασματικών διηθήσεων και των μεταστάσεων, ωστόσο χαρακτηρίζεται από το μειονέκτημα ότι διαχέεται μέσω της αιματικής κυκλοφορίας σε ολόκληρο τον οργανισμό, συνοδευόμενη έτσι από συστηματικές παρενέργειες (Amjad et al, 2022), **(δ) η μοριακή στόχευση του όγκου ή/και του περιβάλλοντός του (molecular targeting)**, που μπορεί να γίνει κυρίως με τους εξής τρεις τρόπους: (i) χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, (ii) χρήση μορίων που λειτουργούν ως αναστολείς του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, και (iii) χρήση ανοσοτοξινών, **(ε) η ανοσοθεραπεία (immunotherapy)**, που αποτελεί την πιο σύγχρονη τάση στη σημερινή επιστήμη, με σκοπό τη διέγερση του ίδιου του ανοσολογικού συστήματος έναντι του όγκου (και η οποία αποτελεί και τη βασική θεματική της παρούσας διπλωματικής εργασίας) (Sahu and Suryawanshi, 2021; Ma et al, 2022), **(στ) η γονιδιακή θεραπεία (gene therapy)**, που σήμερα εφαρμόζεται αυστηρά σε πειραματικό επίπεδο, και που χαρακτηρίζεται από σημαντικά ηθικά και δεοντολογικά ζητήματα που δεν έχουν ακόμα επιλυθεί, και **(ζ) η παρηγορητική φροντίδα (palliative care)**, που επικεντρώνεται κυρίως στον περιορισμό της

συμπτωματολογίας (ανακούφιση από τον πόνο και τη δυσφορία) μέχρι το τέλος της ζωής του καρκινοπαθούς ασθενούς (Baudino, 2015; Falzone et al, 2018; Martinelli et al, 2019). Αξίζει επίσης να επισημανθεί, στο σημείο αυτό, ότι πριν από την επιλογή της εκάστοτε θεραπευτικής μεθόδου (ή συνδυασμού μεθόδων), ο θεράπων ιατρός οφείλει να έχει στα χέρια του μια ξεκάθαρη διάγνωση, που να καταγράφει την προέλευση και τον ιστολογικό τύπο του καρκίνου όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα των κλινικών και των παθολογοανατομικών εξετάσεων του ασθενούς, καθώς και **το στάδιο της νεοπλασματικής νόσου** που προκύπτει συνήθως βάσει του συστήματος σταδιοποίησης TNM (*Tumor size, lymph Nodes, Metastasis*) συνεκτιμώντας τα κλινικά, τα υπερηχογραφικά, τα ακτινογραφικά, τα εργαστηριακά και τα παθολογοανατομικά ευρήματα.

Από τη στιγμή που η διάγνωση του καρκίνου τεθεί με ασφάλεια, και ο τύπος και το στάδιο της νόσου προσδιοριστεί με ακρίβεια, επόμενο βήμα του θεράποντος ιατρού είναι η κατάρτιση του πλάνου φροντίδας της υγείας του ασθενούς. Το πλάνο φροντίδας αυτό σχεδιάζεται και εφαρμόζεται εξατομικευμένα για κάθε περιστατικό, με βάση το ιστορικό υγείας, τα υποκείμενα χρόνια νοσήματα, τη φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει, την πρόγνωση του συγκεκριμένου τύπου/σταδίου καρκίνου, το προσδόκιμο ζωής του, καθώς και τις ιδιαίτερες προτιμήσεις τος ίδιου του ασθενούς, ο οποίος, μέσα σε ένα σύγχρονο, **ασθενοκεντρικά οργανωμένο σύστημα φροντίδας της υγείας (*patient-centered healthcare*)**, έχει δικαίωμα να συμμετάσχει ενεργά σε κάθε πτυχή της θεραπευτικής του πορείας (Coulter and Oldham, 2016; Kuipers et al, 2019). Στις σύγχρονες οργανωμένες δομές παροχής υπηρεσιών υγείας ανά τον κόσμο, η **ανοσοθεραπεία (*immunotherapy*)** -με την οποία επιχειρεί να ασχοληθεί σε βάθος η παρούσα διπλωματική εργασία- αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της φροντίδας υγείας των ασθενών αυτών. Ο λόγος που συμβαίνει αυτό, είναι ότι ενώ όλες οι άλλες θεραπευτικές επιλογές εστιάζουν σε μία μεμονωμένη -και οπωσδήποτε πιο περιορισμένη- αντιμετώπιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού από εξωγενή παρέμβαση (π.χ. χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία κ.ά.), η **ανοσοθεραπεία προσφέρει το μοναδικό πλεονέκτημα τού ότι κινητοποιεί, δηλαδή, κατά κάποιον τρόπο, «ξυπνάει» το ανοσολογικό σύστημα του ασθενούς**, ώστε να μπορέσει *το ίδιο* με τη στρατολόγηση των κατάλληλων τύπων κυττάρων άμυνας, *πρώτα* να αναγνωρίσει την ύπαρξη των καρκινικών κυττάρων, και *στη συνέχεια* να τούς επιτεθεί, με σκοπό την άμεση φυσική και χημική εξόντωσή τους.

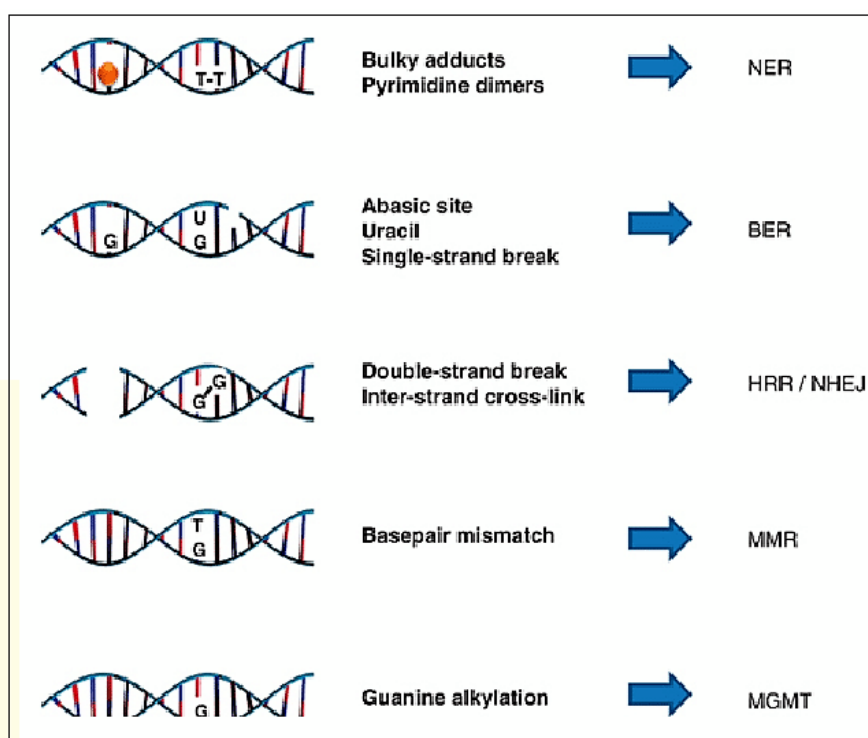
Για την **κατανόηση της σημασίας της προσφοράς της ανοσοθεραπείας** στη σύγχρονη ογκολογία, κρίνεται απαραίτητο να γίνει μια σύντομη αναφορά στη **στενή κυτταρική, βιοχημική και μοριακή σύνδεση που υπάρχει μεταξύ της νόσου του καρκίνου και του ανοσολογικού συστήματος** του ασθενούς. Σε κανονικές συνθήκες (χωρίς την παρουσία καρκίνου), έχει υπολογιστεί σήμερα ότι το κάθε ζωντανό κύτταρο του ανθρώπινου οργανισμού μπορεί να υποστεί μέχρι και 20.000 διαφορετικές «επιθέσεις» στο γενετικό του υλικό (στο DNA του), τις οποίες αντιμετωπίζει με επιτυχία με τους κατάλληλους **μηχανισμούς επιδιόρθωσης** και με τον τρόπο αυτόν μπορεί αφενός να επιβιώνει και αφετέρου να δίνει γένεση στα θυγατρικά του κύτταρα με φυσιολογικούς ρυθμούς (Sahu and Suryawanshi, 2021). Από την άλλη πάλι πλευρά, τα κύτταρα του οργανισμού που -για τον οποιονδήποτε λόγο- δεν υφίστανται επιδιόρθωση, τείνουν να συσσωρεύουν αλλαγές στο γενετικό τους υλικό, οι οποίες είτε τα οδηγούν σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση), είτε τούς προσδίδουν κακοήθη (καρκινικό) χαρακτήρα μέσω της ενεργοποίησης διαφόρων ογκογονιδίων ή/και της απενεργοποίησης διαφόρων ογκοκατασταλτικών γονιδίων (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση του ρόλου των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, στην παθοφυσιολογία του καρκίνου (Πηγή: Qin et al, 2018).

Από τα κύτταρα αυτά, όσα αποκτήσουν τελικά κακοήθη (καρκινικό) χαρακτήρα, αναγνωρίζονται αμέσως από το ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού (*έμφυτη και προσαρμοστική ανοσία*), το οποίο με την στρατολόγηση των κατάλληλων κυττάρων και χημικών παραγόντων (κυτταροκινών, χημειοκινών) τελικά εξουδετερώνει άμεσα τα καρκινικά αυτά κύτταρα, προτού προλάβουν να σχηματίσουν όγκο (Sahu and Suryawanshi, 2021).

Με την πάροδο των ετών, ωστόσο, τα κακοήγη (καρκινικά) κύτταρα έχουν κατορθώσει να αναπτύξουν τους λεγόμενους **μηχανισμούς ανοσολογικής διαφυγής (*mechanisms of immune evasion*)**, μέσω των οποίων ξεφεύγουν από την συνήθη ανοσολογική επιτήρηση του οργανισμού, κι έτσι αποφεύγουν τη φυσική και χημική τους εξόντωση -επιβιώνοντας και δίνοντας με ταχείς ρυθμούς όγκους και μεταστάσεις (Drake et al, 2006; Menter and Tzankov, 2018; Sahu and Suryawanshi, 2021; Ma et al, 2022) (Εικόνα 2).



Εικόνα 2. Οι σημαντικότεροι μηχανισμοί επιδιόρθωσης, που όταν παρακαμφθούν οδηγούν στην καρκινογένεση. *NER: nucleotide excision repair (επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίων); BER: base excision repair (επιδιόρθωση με εκτομή βάσεων); HRR: homologous recombination repair (ομόλογος ανασυνδυασμός); NHEJ: non-homologous end joining (σύνδεση μη ομόλογων άκρων); και MMR: mismatch repair (επιδιόρθωση αταίριαστων ζευγών βάσεων). MGMT: O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase (Source: Mitra et al, 2019).*

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι κατά κανόνα αρκετά **περίπλοκοι και εξειδικευμένοι**, με την έννοια ότι κάθε είδος καρκίνου έχει αναπτύξει -ανάλογα με τη γεωγραφική θέση του όγκου και το μικροπεριβάλλον του- και διαφορετικούς μηχανισμούς

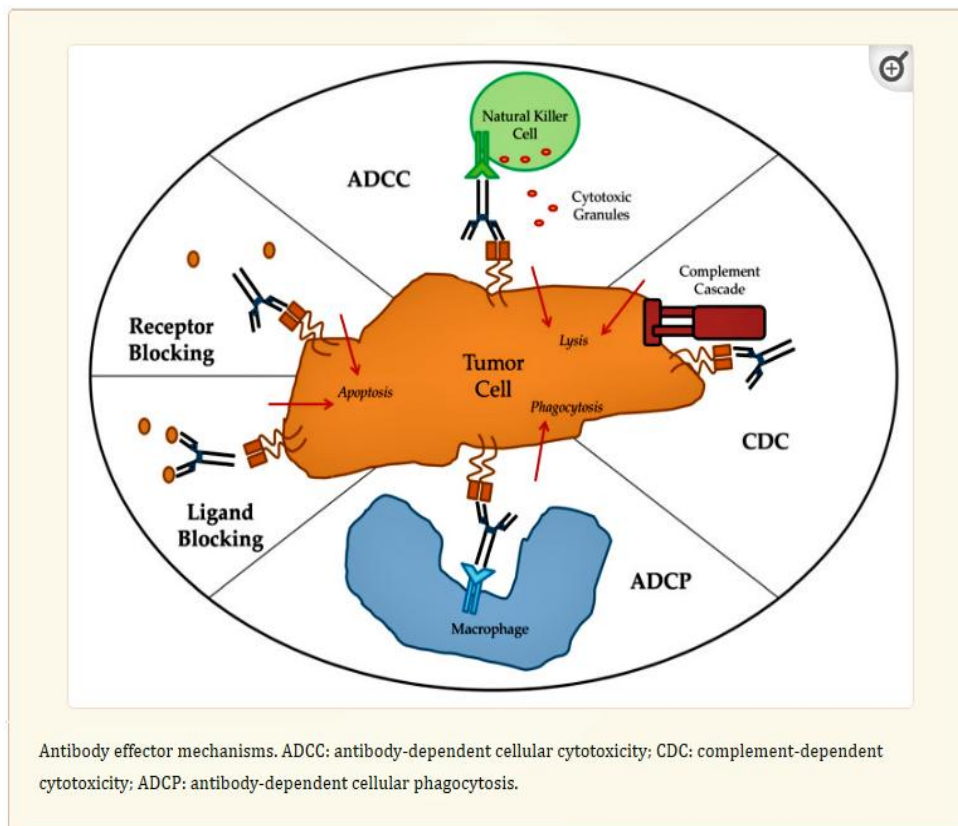
ανοσολογικής διαφυγής. Η βιοχημική και μοριακή μελέτη των μηχανισμών αυτών οδήγησε στην ανάγκη ξεχωριστής μελέτης των διαφόρων τύπων νεοπλασιών, και φυσικά, και στην εφαρμογή αντίστοιχα ξεχωριστών μεθόδων ανοσοθεραπείας, οι οποίες εξειδικεύονται αυστηρά -ανάλογα με το ιδιαίτερο ορμονικό, βιοχημικό και μοριακό προφίλ του όγκου του κάθε ασθενή. Χαρακτηριστικοί **εκπρόσωποι ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων** που είθισται να χρησιμοποιούνται σήμερα στην θεραπεία του καρκίνου είναι οι εξής: **(α) οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs)**, – με χαρακτηριστικά παραδείγματα: τους αναστολείς PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab, και Cemiplimab), αναστολείς PDL-1 (Atezolimumab, Durvalumab και Avelumab), και ο αναστολέας CTLA-4 (Ipilimumab) (Shiravand et al, 2022) (Εικόνα 3), **(β) η θεραπεία μεταφοράς T-λεμφοκυττάρων (T-cell transfer therapy)**, που βασίζεται στην επιλογή των «επιθετικότερων» T-κυττάρων από το μικροπεριβάλλον του όγκου, ώστε αυτά τα «επιθετικά» T-κύτταρα στη συνέχεια να επανεισαχθούν -τροποποιημένα- στον οργανισμό, για την αποτελεσματικότερη καταπολέμηση του όγκου (π.χ. το ανοσοθεραπευτικό σκεύασμα CD19-directed CAR T cell therapy, που εγκρίθηκε το 2019 -ως δεύτερης και τρίτης γραμμής θεραπεία για τις αιματολογικές κακοήθειες) (Rohaani et al, 2019; Hernández-López et al, 2021), **(γ) τα μονοκλωνικά αντισώματα (monoclonal antibodies)**, στόχος των οποίων είναι η επιλεκτική στόχευση των καρκινικών κυττάρων, και -σε δεύτερο χρόνο- η προσέλκυση των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος του ασθενούς με σκοπό την φυσική και χημική τους εξόντωση (Weiner et al, 2009) (Εικόνες 4 και 5), **(δ) οι ανταγωνιστές κυτταροκινών (cytokines) και χημειοκινών (chemokines)** τα οποία χορηγούνται συνήθως σε καλά μελετημένα είδη καρκίνων όπου έχει διαπιστωθεί η ανάλογη αντινεοπλασματική δράση (Menter and Tzankov, 2018; Waldman et al, 2020; Esfahani et al, 2020; Vaillant et al, 2022).

Indications for immune checkpoint inhibitors in advanced-stage cancers, as currently approved by Health Canada ^a								
Agent	Melanoma	NSCLC	RCC	SCHNN	Bladder	Merkel cell carcinoma	Hepatocellular carcinoma	Hodgkin lymphoma
<i>CTLA-4 inhibitor</i>								
Ipilimumab	All lines of Tx							
<i>PD-1 inhibitors</i>								
Pembrolizumab	All lines of Tx	All lines of Tx			2nd line Tx			After ASCT
Nivolumab	All lines of Tx	2nd line Tx	2nd line Tx	2nd line Tx			2nd line Tx	After ASCT
<i>PD-L1 inhibitors</i>								
Atezolizumab		2nd line Tx			2nd line Tx			
Avelumab								
Durvalumab		After CTxRT in stage III disease			2nd line Tx	2nd line Tx		
<i>Combination CTLA-4 and PD-1 inhibition</i>								
Ipilimumab-nivolumab	1st line Tx		1st line Tx					

Εικόνα 3. Οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), ως ένα σημαντικό είδος της χορηγούμενης σήμερα ανοσοθεραπείας στους καρκινοπαθείς ασθενείς ανά τον κόσμο. Εδώ, ενδεικτική λίστα με τους συχνότερα χορηγούμενους (σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου) αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου, στον Καναδά (Πηγή: Esfahani et al, 2020).

Therapeutic Monoclonal Antibodies Approved for Use in Oncology					
Generic Name (Trade Name)	Species of Origin	Isotype	Toxic Payload	Target	Indication
Unconjugated Antibodies					
Trastuzumab (Herceptin)	Humanized	IgG1	-	HER2/ <i>neu</i>	Breast Cancer
Rituximab (Rituxan)	Murine- human Chimeric	IgG1	-	CD20	Lymphoma
Cetuximab (Erbix)	Murine- human Chimeric	IgG1	-	EGF Receptor	Colorectal Cancer
Bevacizumab (Avastin)	Murine- human Chimeric	IgG1	-	Vascular Endothelial Growth Factor	Colorectal, Lung, Breast Cancers
Alemtuzumab (Campath-1H)	Humanized	IgG1	-	CD52	Chronic Lymphocytic Leukemia
Immunoconjugates					
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) plus	Murine	IgG1	⁹⁰ Yttrium	CD20	Lymphoma
Rituximab	Human	IgG1			
¹³¹ I-Tositumomab plus Tositumomab (Bexxar)	Murine	IgG2a	¹³¹ Iodine	CD20	Lymphoma
Gemtuzumab (Myelotarg)	Human	IgG4	Calicheamicin	CD33	Acute myelogenous

Εικόνα 4. Τα μονοκλωνικά αντισώματα (*monoclonal antibodies*), ως ένα ακόμα αξιοσημείωτο είδος της χορηγούμενης σήμερα ανοσοθεραπείας στους καρκινοπαθείς ασθενείς ανά τον κόσμο. Εδώ, ενδεικτική λίστα με τα πιο πρόσφατα, εγκεκριμένα προς χρήση μονοκλωνικά αντισώματα κατά του καρκίνου (Πηγή: Weiner et al, 2009).



Εικόνα 5. Σχηματική απεικόνιση των σημαντικότερων τρόπων με τους οποίους τα μονοκλωνικά αντισώματα ασκούν την αντικαρκινική τους δράση. Από αριστερά προς τα δεξιά: μέσω αποκλεισμού διαφόρων υποδοχέων που συμμετέχουν στη σηματοδότηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (*receptor blocking*), μέσω προσέλκυσης των NK-κυττάρων (**κύτταρα φυσικοί-φονείς*), μέσω ενεργοποίησης του καταρράχτη του συμπληρώματος (*complement cascade*), μέσω προσέλκυσης των μακροφάγων (*macrophages*), και μέσω αποκλεισμού διαφόρων προσδετών που συμμετέχουν στη σηματοδότηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (*receptor blocking*) (Πηγή: Zahavi and Weiner, 2020).

Με βάση λοιπόν όσα αναπτύχθηκαν παραπάνω, καθίσταται σαφές αφενός το **πόσο μεγάλη είναι η χρησιμότητα της ανοσοθεραπείας** στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου τα τελευταία χρόνια, και αφετέρου, το πόσο σπουδαίος είναι ο **ρόλος**

της εξατομίκευσης της ανοσοθεραπευτικής αγωγής που θα χορηγηθεί σε κάθε καρκινοπαθή ασθενή, ανάλογα με τον τύπο και τα μοριακά χαρακτηριστικά τη συμπεριφορά και τη γεωγραφική εντόπιση του καρκινικού όγκου, το ιστορικό υγείας του ασθενή, τα φάρμακα που λαμβάνει, την πρόγνωση της νόσου, τις προτιμήσεις του ίδιου του ασθενή, και πολλούς άλλους παράγοντες που -κατά περίπτωση- λαμβάνονται υπόψιν για να αποφασιστεί η θεραπευτική γραμμή που θα ακολουθηθεί όπως η διαθεσιμότητα του σκευάσματος.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας, είναι η ανασκόπηση της πιο πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας, σχετικά με τις εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση των νεοπλασιών του γαστρεντερικού συστήματος, και πιο συγκεκριμένα, του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής, του καρκίνου του στομάχου, του καρκίνου του παχέος εντέρου, και του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

II. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑΣ

Για τη διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αξιοποιήθηκε ως βασική μηχανή αναζήτησης η *Google Search*, σε συνδυασμό με ορισμένες άλλες, πιο εξειδικευμένες βάσεις δεδομένων που περιλαμβάνουν: την *NCBI Database*, την *PubMed Database*, την *ResearchGate Database*, την *CAB Direct Database*, και την *Scopus*.

Η αναζήτηση της αρθρογραφίας πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των κάτωθι όρων ευρετηριασμού (λέξεων-κλειδιά): *immunotherapy, cancer, gastric, gastrointestinal, intestinal, liver* και *biomarkers*.

Από το σύνολο της αρθρογραφίας που εμφανίστηκε με την πληκτρολόγηση των παραπάνω όρων, επιλέχθηκαν όλα ανεξαιρέτως τα είδη δημοσιεύσεων (πρωτότυπες μελέτες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, τυφλές μελέτες, βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις κ.ά.), αλλά προτιμήθηκαν όσες βασίζονταν σε μεγαλύτερα δείγματα, και παράλληλα όσες ήταν δημοσιευμένες πιο πρόσφατα, δηλαδή, από το 2014 και μετά, και συμφωνούσαν με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού -τα οποία αναφέρονται ακριβώς παρακάτω.

III. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Εκτός από να έχει μια δημοσίευση σχετικά μεγάλο δείγμα ασθενών (ή ασθενών-μαρτύρων) και να είναι δημοσιευμένη σχετικά πρόσφατα, για την πιο εύστοχη και ομοιόμορφη επιλογή της αρθρογραφίας, τέθηκαν εξ' αρχής συγκεκριμένα κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού.

Πιο συγκεκριμένα, στα **κριτήρια ένταξης (*inclusion criteria*)** περιλαμβάνονταν: το να είναι ένα άρθρο γραμμένο στην αγγλική γλώσσα, το να έχει δει το φως της δημοσιότητας από το 2014 και μετά, και το να απαντά ικανοποιητικά στο ερώτημα του πώς ο κλάδος της Ανοσοθεραπείας συνέβαλε -τα τελευταία χρόνια- στη θεραπεία των νεοπλασιών του πεπτικού συστήματος (γαστροοισοφαγικής συμβολής, στομάχου, παχέος εντέρου και ήπατος).

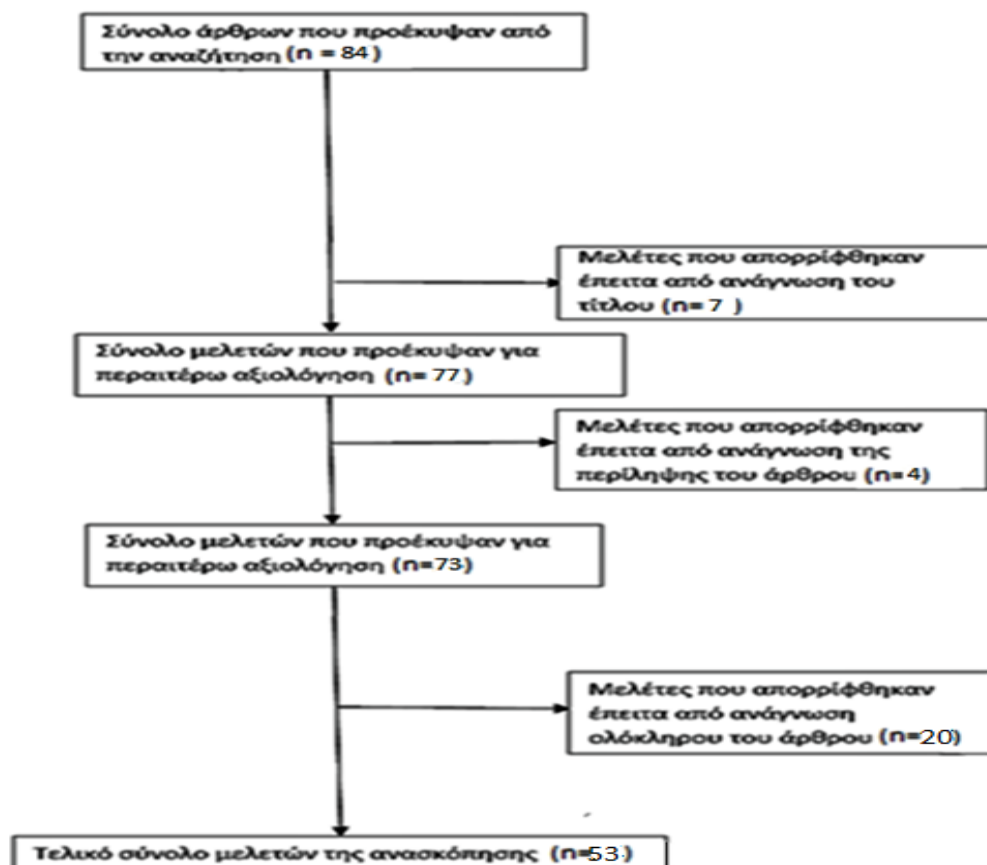
Από την άλλη πάλι πλευρά, στα **κριτήρια αποκλεισμού (*exclusion criteria*)** περιλαμβάνονταν: το να είναι ένα άρθρο γραμμένο σε οποιαδήποτε άλλη γλώσσα εκτός από την αγγλική, το να έχει δημοσιευτεί πριν από το 2014, και το να αφορά οποιαδήποτε άλλη (παραπλήσια ή μη) θεματική.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, και από την πληκτρολόγηση των παραπάνω όρων ευρετηριασμού στις βάσεις δεδομένων που προαναφέρθηκαν, προέκυψαν για την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή **συνολικά 84 αποτελέσματα**, και ειδικότερα:

- Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων **NCBI Database**, η εισαγωγή των παραπάνω φίλτρων (όροι ευρετηριασμού, κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού) οδήγησε στην εμφάνιση **42 αποτελεσμάτων**.
- Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων **Pubmed Database**, η χρήση των παραπάνω φίλτρων (όροι ευρετηριασμού, κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού) οδήγησε στην εμφάνιση **18 αποτελεσμάτων**.
- Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων **Research Gate Database**, η χρήση των παραπάνω φίλτρων (όροι ευρετηριασμού, κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού) οδήγησε στην εμφάνιση **8 αποτελεσμάτων**.
- Από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων **CAB Direct Database**, η χρήση των παραπάνω φίλτρων (όροι ευρετηριασμού, κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού) οδήγησε στην εμφάνιση **5 αποτελεσμάτων**.

- Και τέλος, από την αναζήτηση στη βάση δεδομένων *Scopus*, η εισαγωγή των παραπάνω φίλτρων (όροι ευρετηριασμού, κριτήρια ένταξης και κριτήρια αποκλεισμού) οδήγησε στην εμφάνιση *11 αποτελεσμάτων*.

Η αρθρογραφία που προέκυψε από τις παραπάνω πέντε επιστημονικές βάσεις δεδομένων, ελέγχθηκε κατόπιν -για δεύτερη φορά- σε ό,τι αφορά το κατά πόσον έδιναν σαφείς και κατατοπιστικές απαντήσεις στο ερευνητικό ερώτημα που είχε τεθεί για την παρούσα εκπόνηση (πώς ο κλάδος της Ανοσοθεραπείας συνέβαλε -τα τελευταία χρόνια- στη θεραπεία των νεοπλασιών του πεπτικού συστήματος (γαστροοισοφαγικής συμβολής, στομάχου, εντέρου και ήπατος). Από τον δεύτερο αυτόν έλεγχο προέκυψαν τελικώς *53 προσεκτικά επιλεγμένα άρθρα*, όπως φαίνεται και στο **διάγραμμα ροής** που ακολουθεί:



IV. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

IVa. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής

Επιχειρώντας μια **ομαδοποίηση των αξιολογηθείσων μελετών οι οποίες αφορούν στις θεραπευτικές εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής** προέκυψαν οι εξής κατηγορίες:

(α) Στις μελέτες που αναφέρθηκαν σε χειρουργημένο με υπολειμματική νόσο καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής, ανήκουν οι μελέτες των Shaikh et al. (2021), των Kelly et al. (2021), και των Χαραλαμπάκης και συνεργάτες (2022) και των Zhu et al. (2022).

Πιο αναλυτικά, τον **Μάρτιο του 2021**, οι **Shaikh et al.** έδωσαν στη δημοσιότητα μια ακόμα συστηματική ανασκόπηση που πραγματευόταν τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση των γαστροοισοφαγικών καρκίνων, αναπόσπαστο μέρος των οποίων αποτελεί και ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Η ανασκόπηση αναφέρεται στο μονοκλωνικό αντίσωμα *Pembrolizumab* -ως το μοναδικό (μέχρι σήμερα) εγκεκριμένο ανοσοθεραπευτικό σκεύασμα στους καρκίνους του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής που είναι είτε υποτροπιάζοντες, είτε τοπικοί αλλά προχωρημένοι, είτε έχουν ήδη δώσει μεταστάσεις. Επιπλέον, γίνεται αναφορά και στα μονοκλωνικά αντισώματα *Nivolumab*, *Ipilimumab* και *Avelumab*, τα οποία έχουν χορηγηθεί μέχρι σήμερα σε πρωτογενείς (πειραματικές) μελέτες ως αγωγή δεύτερης και τρίτης γραμμής (με ή χωρίς τη βοήθεια της χημειοθεραπείας), με πολύ αισιόδοξα αποτελέσματα. Τέλος η συγκεκριμένη ανασκόπηση κάνει λόγο και για τη σημασία της *ενεργού ανοσοθεραπείας (active immunotherapy)*, μέσα από την έγχυση πολυπεπτιδικών αντιγόνων απευθείας στο σώμα των ασθενών, είτε και κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων (απευθείας στο σημείο του όγκου) , με σκοπό την διέγερση της προσαρμοστικής ανοσίας του οργανισμού κατά του καρκίνου.

Ένα μήνα αργότερα, τον **Απρίλιο του 2021**, οι **Kelly et al.** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας άλλης τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής μελέτης που επικεντρωνόταν στη θεραπευτική αξία της χορήγησης του ανοσοθεραπευτικού σκευάσματος *Nivolumab* στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο της γαστροοισοφαγικής

συμβολής (στάδιο II ή III), στους οποίους έχει ήδη γίνει εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ή/και αγωγή με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, αλλά στους οποίους εξακολουθεί να υπάρχει υπολειμματική νόσος. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έλαβαν το *Nivolumab* (σε δοσολογία 240 mg κάθε 2 εβδομάδες, για ένα διάστημα 16 εβδομάδων, και στη συνέχεια πάλι το *Nivolumab* σε δοσολογία 480 mg κάθε 4 εβδομάδες), είτε το εικονικό φάρμακο (placebo). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει την αγωγή με το *Nivolumab*, είχαν σημαντικά λιγότερες υποτροπές, και επομένως καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με εκείνους που δεν το είχαν λάβει καθόλου (που είχαν πάρει το εικονικό φάρμακο).

Τον **Ιανουάριο του 2022**, ο Έλληνας **Χαραλαμπάκης και οι συνεργάτες του** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας άλλης σημαντικής έρευνας που αφορούσε την προσθήκη της ανοσοθεραπείας στην -συνήθως χορηγούμενη- αγωγή τριών παραμέτρων (χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και χειρουργικής αντιμετώπισης) για τους ασθενείς με καρκίνο του στομάχου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Η μελέτη δίνει ιδιαίτερη έμφαση στην ιστολογία των εκτομηθέντων (από τους ασθενείς) όγκων, καθώς και στην παρουσία ή την απουσία ειδικών μοριακών χαρακτηριστικών στους όγκους αυτούς, όπως είναι: η θετικότητα στον ιό Epstein–Barr, η μικροδορυφορική αστάθεια, η χρωμοσωμική αστάθεια, και η ύπαρξη μεταλλάξεων στα σηματοδοτικά μονοπάτια CDH1 και RHOA. Σε ό,τι αφορά τη χορήγηση ανοσοθεραπείας (τόσο με τη μορφή των μονοκλωνικών αντισωμάτων, όσο και με τη μορφή συνδυασμένων φαρμάκων μοριακής στόχευσης), οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αποτελεί μια πολύτιμη προσθήκη στη φαρέτρα των όπλων του κλινικού ογκολόγου, υπό την προϋπόθεση ότι το μοριακό και φαινοτυπικό προφίλ του όγκου είναι γνωστά.

Και τέλος, πολύ πιο πρόσφατα (**Ιούλιος 2022**) οι **Zhu et al.** δημοσίευσαν μια ακόμα σπουδαία πρωτότυπη μελέτη με θέμα την κλινική αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας του *Pembrolizumab* με την ανοσοενισχυτική χημειοθεραπεία, για την αντιμετώπιση του εγχειρήσιμου αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Στη μελέτη συμμετείχαν 31 ασθενείς, εκ των οποίων οι 29 έλαβαν όλες τις δόσεις του *Pembrolizumab* και οι 28 υπέστησαν χειρουργείο για την αφαίρεση του όγκου. Τα αποτελέσματα από τη στατιστική ανάλυση έδειξαν ότι η προσθήκη του *Pembrolizumab* στην κλασική θεραπευτική αγωγή των τριών παραμέτρων (χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χειρουργική αντιμετώπιση)

αύξησε την ανεκτικότητα των ασθενών στη χημειοθεραπεία, αλλά δεν φάνηκε να συνεισφέρει σημαντικά στην αύξηση της συνολικής τους επιβίωσης ή στη μείωση των υποτροπών τους, και μάλιστα οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν καλύτερα, ήταν εκείνοι στους οποίους είχε βρεθεί (από την ανάλυση της ιστολογίας και του μοριακού φαινοτύπου του όγκου) θετική έκφραση του βιοδείκτη PD-L1.

(β) Στις μελέτες που αναφέρθηκαν σε ανεγχείρητο/μη εγχειρήσιμο (δηλαδή, πολύ προχωρημένο, μεταστατικό κτλ.) καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής, ανήκουν οι μελέτες των Raufi and Klempner (2015), των Vrána et al. (2019) και των Stein and Thuss-Patience (2019).

Πιο συγκεκριμένα, από τις μελέτες που εστιάστηκαν στη θεραπεία του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής μέσω της ανοσοθεραπείας, ξεκινώντας από τον **Οκτώβριο του 2015**, οι **Raufi and Klempner** δημοσίευσαν μια σημαντική μελέτη με θέμα την κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης ανοσοθεραπείας στους ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό και οισοφαγικό καρκίνο. Οι ερευνητές αναφέρουν ως πρώτη γραμμή αγωγής για τους ασθενείς αυτούς, τη χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα/την 5-φθορο-ουρακίλη, με την επιπλέον προσθήκη ανθρακυκλίνης ή ταξάνης όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο, με ή χωρίς την προσθήκη του μονοκλωνικού αντισώματος *Ramucirumab*, και παράλληλα, ανάλογα με το μοριακό και ανοσολογικό προφίλ του όγκου, συνιστούν: (i) στους Her2(+) ασθενείς, τη χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος *Trastuzumab*, (ii) στους ασθενείς με την υποψία για απώλεια σημαντικών μηχανισμών επιδιόρθωσης, τη χορήγηση αντισωμάτων *anti-CTLA-4* (π.χ. του *Ipilimumab*), *anti- PD-1* (π.χ. του *Nivolumab*), και *anti- PD-L1* (π.χ. του *Pembrolizumab*).

Τον **Ιανουάριο του 2019**, οι **Vrána et al.** έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια ακόμα σπουδαία μελέτη σχετικά με την μέχρι σήμερα διανυθείσα πορεία των επιστημονικών επιτευγμάτων από τον γαστροοισοφαγικό καρκίνο στην ανοσοθεραπεία. Η μελέτη κάνει λόγο για τη μοριακή και φαινοτυπική ανάλυση των όγκων, με βάση την οποία δίνεται στους ασθενείς και η ανάλογη ανοσοθεραπευτική αγωγή, στην οποία (ανοσοθεραπευτική αγωγή) σημαίνων είναι ο ρόλος των αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (*ICIs*) οι οποίοι στοχεύουν στα μοριακά μονοπάτια PD-1, PD-L1 και PD-L2. Ειδικότερα, οι ερευνητές

συστήνουν τη χορήγηση *Pembrolizumab* για τους ασθενείς με φαινότυπο όγκου MSI-H, για τους ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής, καθώς και σε ασθενείς που είναι ήδη σε αγωγή με σισπλατίνη και 5-φθορο-ουρακίλη ή καπεσιταβίνη, αλλά και τη χορήγηση *Nivolumab* σε ασθενείς τόσο με PD-L1 (+) θετικούς, όσο και με PD-L1 (-) αρνητικούς όγκους.

Τον **Μάρτιο του 2019**, οι **Stein and Thuss-Patience** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας άλλης σημαντικής έρευνας που εστιάζοταν στη σημασία που έχει η χορήγηση ανοσοθεραπείας στη θεραπεία των γαστροοισοφαγικών καρκίνων. Η έρευνα δίνει ιδιαίτερη βαρύτητα στη χορήγηση σκευασμάτων που υπηρετούν την αναστολή του μονοπατιού PD-1/L1, και μάλιστα σε ασθενείς με υψηλό μεταλλακτικό δυναμικό, και απώλεια ενζύμων σε σημαντικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης (επιδιόρθωση αταίριαστων βάσεων), ή/και μικροδορυφορική αστάθεια. Πιο συγκεκριμένα, οι ερευνητές προτείνουν: (i) στους προηγουμένως ανεγχείρητους τελικού σταδίου ή/και μεταστατικούς όγκους (ως πρώτη γραμμή αγωγής) τη χορήγηση μονοθεραπείας με αναστολείς του μονοπατιού PD-1/L, (ii) στους ασθενείς που έχουν ήδη λάβει την πρώτη γραμμή αγωγής με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα/φθοροπυριμιδίνη, μια αγωγή διατήρησης με *Ipilimumab* (10 mg/kg), και (iii) στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο (ως δεύτερη ή και τρίτη γραμμή αγωγής) και πάλι τη χορήγηση αναστολέων του μονοπατιού PD-1/L1, και πιο συγκεκριμένα, του *Nivolumab* και του *Pembrolizumab*, με ή χωρίς χημειοθεραπεία. Τέλος, στη μελέτη αναφέρονται και κάποιες επιτυχημένες, μέχρι σήμερα, συνδυαστικές θεραπείες, όπως είναι ο συνδυασμός αναστολέων του μονοπατιού PD-1/L1 και των αναστολέων CTLA-4, ο συνδυασμός παραγόντων που στοχεύουν τον υποδοχέα HER2 και αναστολέων του μονοπατιού PD-1/L1, και ο συνδυασμός διαφορετικών αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (ICIs).

(γ) Όσον αφορά στις μελέτες που αναφέρθηκαν σε δεύτερης γραμμής θεραπείες, ανήκει η μελέτη των Puh et al. (2021).

Τον Σεπτέμβριο του 2021, οι Puh et al. έδωσαν στη δημοσιότητα μια σπουδαία συστηματική ανασκόπηση που πραγματευόταν τις πιο σύγχρονες εφαρμογές της

ανοσοθεραπείας για τους οισοφαγικούς καρκίνους (μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνεται και ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής). Η ανασκόπηση κάνει λόγο για όλες τις διαθέσιμες μέχρι σήμερα θεραπευτικές επιλογές για τη συγκεκριμένη κατηγορία νεοπλασιών (από τη χειρουργική αντιμετώπιση, μέχρι και τα χημειοθεραπευτικά σχήματα), δίνοντας όμως έμφαση στο ανοσοθεραπευτικό σκέλος, και πιο συγκεκριμένα, στα πιο πρόσφατα εγκεκριμένα ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα. Έτσι, στην ανασκόπηση αναφέρονται ενδεικτικά ως σύγχρονες ανοσοθεραπευτικές επιλογές: το μονοκλωνικό αντίσωμα *Nivolumab* (που συνήθως χορηγείται μετά από τη χειρουργική αντιμετώπιση και τη λήξη των πρώτων κύκλων χημειοθεραπείας), το μονοκλωνικό αντίσωμα *Pembrolizumab* (που χορηγείται ως αγωγή πρώτης γραμμής σε καρκίνους τελικού σταδίου/μεταστατικούς, μαζί με χημειοθεραπευτικά σκευάσματα βασιζόμενα στην πλατίνα ή στη φθοροπυριμιδίνη), το μονοκλωνικό αντίσωμα *Nivolumab* (που χορηγείται ως αγωγή δεύτερης γραμμής, και πάλι σε ασθενείς με τελική νόσο), καθώς και το μονοκλωνικό αντίσωμα *Pembrolizumab* (που χορηγείται ως αγωγή δεύτερης γραμμής, και πάλι σε ασθενείς με τελική νόσο).

(δ) Και τέλος, στις μελέτες που αναφέρθηκαν στην ιστολογική κατάταξη (μοριακό φαινότυπο) των νεοπλασιών (MSI-H/MMR-d κτλ.) ανήκουν οι μελέτες των των Goode and Smyth (2016), των Li et al. (2021) και των Ilson et al. (2021).

Τον **Οκτώβριο του 2016**, οι **Goode and Smyth** έδωσαν στη δημοσιότητα ένα σπουδαίο άρθρο που διερευνούσε την κλινική αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας (και ειδικότερα των αντισωμάτων *anti-PD-1*, *anti-PD-L1* και *anti-CTLA4*) στη θεραπευτική αντιμετώπιση των γαστροοισοφαγικών νεοπλασιών. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η μοριακή στόχευση των νευραλγικών ανοσολογικών οδών CTLA4, PD-1 και PD-L1 (μέσα από τη χρήση των ανάλογων ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων) φαίνεται να ανοίγει το δρόμο στην βελτίωση της ποιότητας ζωής (λιγότερες υποτροπές), αλλά και στην αύξηση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών αυτών, σε βάθος χρόνου. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων σκευασμάτων, προτεινόμενων από το συγκεκριμένο άρθρο αποτελούν: (i) ως αντισώματα anti-

CTLA-4: τα *Ipilimumab* και *Tremelimumab*, (ii) ως αντισώματα anti-PD-1: το μονοκλωνικό αντίσωμα *Pembrolizumab* και *Nivolumab*, και (iii) ως Anti-PD-L1 αντισώματα: τα μονοκλωνικά *Atezolizumab*, *Avelumab*, και *Durvalumab*. Στη μελέτη συνίσταται επίσης ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων, σε ειδικές περιπτώσεις ασθενών των οποίων είναι γνωστό το μοριακό προφίλ των όγκων, όπως για παράδειγμα, στους PD-L1 (-) αρνητικούς ασθενείς, τους οποίους φαίνεται να ωφελεί ο συνδυασμός *Nivolumab* και *Ipilimumab*. Τέλος η συγκεκριμένη μελέτη κάνει λόγο και για τη σημασία της θεραπείας με έγχυση ειδικών ανοσοδιεγερτικών αντιγόνων ή/και κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, με σκοπό την διέγερση της προσαρμοστικής ανοσίας του οργανισμού κατά του όγκου.

Τον **Μάρτιο 2021**, οι **Li et al.** έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια ακόμα σπουδαία μελέτη περίπτωσης και συστηματική ανασκόπηση σχετικά με την απόκριση του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής απέναντι στην ανοσοθεραπεία. Η μελέτη περίπτωσης αφορούσε έναν 66χρονο άνδρα νεοδιαγνωσμένου με καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής (στάδιο II της νόσου), ο οποίος μπήκε σε αγωγή με συνδυασμό ανοσοθεραπείας (αντίσωμα anti-PD-1) και χημειοθεραπείας, και τα αποτελέσματα της αγωγής ήταν ιδιαίτερος ενθαρρυντικά. Στη συνέχεια, το συγκεκριμένο δημοσίευμα συνεχίζει με μια ενδιαφέρουσα ανασκόπηση, στην οποία αποκαλύπτεται η σημαντική θεραπευτικά αξία της χορήγησης *αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (ICIs)*, σε ασθενείς που έχουν βρεθεί να έχουν έλλειψη του μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων (*mismatch repair deficiency, dMMR*) ή/και μικροδορυφορική αστάθεια, ενώ τονίζεται και η μελλοντική θεραπευτικά αξία του αντισώματος anti-PD-1 σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα *Apatinib*, με ή χωρίς χημειοθεραπεία, καθώς και τα των μονοκλωνικών αντισωμάτων *Avelumab* και *Atezolizumab*.

6 μήνες περίπου αργότερα (**Οκτώβριος 2021**), οι **Ilson et al.** ασχολήθηκαν με ένα ακόμα παραπλήσιο ερευνητικό project σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων, στην αντιμετώπιση του οισοφαγογαστρικού καρκίνου. Οι ερευνητές τονίζουν την καλύτερη αποτελεσματικότητα σκευασμάτων όπως είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα *Pembrolizumab* και *Nivolumab* σε όγκους που εκφράζουν τους βιοδείκτες PD-L1, καθώς και σε όγκους των οποίων το γενετικό υλικό των κυττάρων χαρακτηρίζεται από μικροδορυφορική αστάθεια. Η αποτελεσματικότητα αυτή αφορά την βελτιωμένη

επιβίωση (αύξηση του χρόνου συνολικής επιβίωσης των ασθενών), τη μείωση των υποτροπών, αλλά και την αύξηση της ανταποκρισιμότητας απέναντι στα κλασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Πιο συγκεκριμένα, υποστηρίζουν ότι η προσθήκη του *pembrolizumab* στη χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής, καθώς η προσθήκη του σε ασθενείς με Her-2(+) θετικούς όγκους βελτίωσαν γενικά την κλινική κατάσταση των ασθενών σε όλα τα επίπεδα, ενώ η προσθήκη του *Nivolumab* προτιμάται περισσότερο για τις περιπτώσεις των ασθενών που έχουν ήδη υποστεί χειρουργική εκτομή, έχουν λάβει και χημειοθεραπεία, αλλά έχουν υπολειπόμενη νόσο.

Σε άλλες μελέτες με αξιοσημείωτο ενδιαφέρον, τον **Νοέμβριο του 2020**, οι **Yang et al.** δημοσίευσαν μια ακόμα αξιόλογη μετα-ανάλυση με θέμα την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης ανοσοθεραπείας με αντισώματα anti-PD-1/anti-PD-L1, κατά την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Στη μετα-ανάλυση συμμετείχαν 13 μελέτες, με ένα συνολικό δείγμα 1618 ασθενών, και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αγωγή με αντισώματα anti-PD-1/anti-PD-L1 αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς αυτούς, και ιδιαίτερα σε εκείνους που η φαινοτυπική και μοριακή ανάλυση των όγκων τους έδειξε να υπερεκφράζουν το PD-L1. Η αποτελεσματικότητα της αγωγής αυτής αποδείχθηκε να είναι επίσης σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με την αντίστοιχη αποτελεσματικότητα για τους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή μόνο με χημειοθεραπεία (ως μονοθεραπεία).

Ένα έτος αργότερα (**Σεπτέμβριος 2021**), οι **Siddiqui and Almhanna** δημοσίευσαν μια άλλη μελέτη με θέμα τη χρήση των ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων anti-PD-1 (π.χ. του αντισώματος *Nivolumab*), anti-CTLA-4 (π.χ. του αντισώματος *Ipilimumab*), anti-VEGF (π.χ. του αντισώματος *Lenvatinib*) και anti-HER-2, και άλλων καινοτόμων φαρμάκων στη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου και του οισοφάγου. Στη μελέτη, όπου αποδεικνύεται με πειραματικές έρευνες η κλινική αποτελεσματικότητα των παραπάνω φαρμάκων, αναφέρονται, μεταξύ άλλων, και τα μονοκλωνικά αντισώματα *Zolbetuximab* (παράγοντας στόχευσης της πρωτεΐνης Claudin 18.2), *Andecaliximab*, *Bemarituzumab*, *DKN-01*, και *Lenvatinib*, τα οποία βρίσκονται ακόμα υπό κλινικές δομικές (δεν έχει δηλαδή ακόμα εγκριθεί η κυκλοφορία τους στο εμπόριο).

Τέλος, τον **Απρίλιο του 2022**, οι **Mulder et al.** ασχολήθηκαν με μια αξιοσημείωτη έρευνα με θέμα τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση των καρκίνων του στομάχου, του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Η έρευνα αφορούσε τα αποτελέσματα καναδέζικου συνεδρίου, που υποστήριζαν ότι αυτά τα είδη καρκίνου αντιμετωπίζονται καλύτερα στην πράξη είτε αποκλειστικά με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), είτε με συνδυασμό αυτών με χημειοθεραπευτικά σκευάσματα με βάση την πλατίνα.

IVb. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του στομάχου

Όσον αφορά στις εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του στομάχου, **ομαδοποιώντας τις μελέτες οι οποίες εξετάστηκαν**, προέκυψαν οι εξής κατηγορίες:

(α) Στις μελέτες που αναφέρθηκαν σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου, ανήκουν οι μελέτες των Kawazoe et al. (2021) και Högner and Moehler (2022).

Πιο αναλυτικά, τον **Ιανουάριο του 2021**, οι **Kawazoe et al.** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας σπουδαίας έρευνας που αφορούσε τα νεότερα (μέχρι τότε) δεδομένα για την θεραπεία του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου μέσω ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων. Οι μελετητές τονίζουν τη σημασία των μονοκλωνικών αντισωμάτων *anti- PD-1* και *anti- PD-L1*, που μπορούν -ανάλογα με τη νομοθεσία που ισχύει σε κάθε κράτος του κόσμου- να χορηγούνται ευκολότερα ή δυσκολότερα στους ασθενείς αυτούς. Χαρακτηριστικά παραδείγματα, σύμφωνα με το συγκεκριμένο δημοσίευμα, η εγκεκριμένη -στην Ιαπωνία- χορήγηση (ως *anti-PD-1* παραγόντων): του *Nivolumab* ως αγωγή τρίτης γραμμής, και του *Pembrolizumab* ως αγωγή πρώτης γραμμής, σε ασθενείς ανθεκτικούς στη χημειοθεραπεία και με επιβεβαιωμένη μικροδορυφορική αστάθεια στον όγκο.

Ένα χρόνο αργότερα, τον **Μάρτιο του 2022** οι **Högner and Moehler** έδωσαν στη δημοσιότητα τα αποτελέσματα μιας άλλης σημαντικής έρευνας που αφορούσε την θεραπευτική αξία της χρήσης αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (*ICIs*) στην αντιμετώπιση του προχωρημένου ή/και μεταστατικού καρκίνου του στομάχου. Οι ερευνητές, στη δημοσίευση αυτή συστήνουν τον συνδυασμό του

μονοκλωνικού αντισώματος *Nivolumab* μαζί με κάποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα, ως πρώτη γραμμής αγωγή για τους PD-L1 (+) θετικούς ασθενείς στην Ευρώπη, τις ΗΠΑ και την Ταιβάν (όπου το συγκεκριμένο αντίσωμα έχει πάρει επίσημη έγκριση), και την ίδια αγωγή, με αντικατάσταση του *Nivolumab* από το *Pembrolizumab* για τους ασθενείς της Ευρώπης και των ΗΠΑ, εφόσον ισχύει το κριτήριο Cut Point CPS ≥ 10 . Συστήνουν επιπλέον τον συνδυασμό *Pembrolizumab*, *Trastuzumab* και χημειοθεραπείας, ως πρώτη γραμμή αγωγής για τους ασθενείς με Her2(+) θετικούς όγκους, στις χώρες των ΗΠΑ -όπου τα συγκεκριμένα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν λάβει έγκριση- με σκοπό την αύξηση της συνολικής διάρκειας ζωής των ασθενών αυτών. Αξιοσημείωτα είναι επίσης τα συμπεράσματά τους ότι το *Nivolumab* φαίνεται να αυξάνει τη συνολική διάρκεια επιβίωσης των ασθενών στην Ιαπωνία, όταν χορηγείται ως τρίτη γραμμή αγωγής και ανεξάρτητα από την έκφραση του βιοδείκτη PD-L1, καθώς και ότι το *Pembrolizumab* παρατείνει τη διάρκεια απόκρισης των PD-L1 (+) θετικών ασθενών στη χημειοθεραπευτική αγωγή, εφόσον ισχύει το κριτήριο Cut Point CPS ≥ 1 .

(β) Στις μελέτες που αναφέρθηκαν σε δεύτερης γραμμής θεραπείες, ανήκει η μελέτη των Kwak et al. (2020) και Chang et al. (2022) οι οποίοι ασχολήθηκαν με μια ακόμα αξιοσημείωτη συστηματική ανασκόπηση με θέμα τον ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών στην καταπολέμηση του γαστρικού καρκίνου, και τη σημασία της ανοσοθεραπείας προς την κατεύθυνση αυτήν. Οι ερευνητές, αφού κάνουν μια ενδιαφέρουσα λεπτομερή ανάπτυξη της στενής σύνδεσης που υπάρχει μεταξύ της ανοσολογικής απόκρισης του κάθε ασθενούς, και της πορείας του γαστρικού καρκίνου, στη συνέχεια εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στις ανοσοθεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες για τις περιπτώσεις αυτές, υπογραμμίζοντας τον ρόλο των λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (*tumor-infiltrating lymphocytes*), του μεταλλακτικού δυναμικού του όγκου, της μικροδορυφορικής του αστάθειας, αλλά και του ειδικού μοριακού φαινοτύπου (με ανοσοϊστοχημική ανάλυση) του όγκου, για κάθε μεμονωμένο ασθενή με γαστρικό καρκίνο. Παράλληλα, από τα -μέχρι σήμερα γνωστά και εγκεκριμένα- ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα, προτείνουν τη θεραπευτική χορήγηση: (i) ως αντισώματος anti-PD1, του σκευάσματος *Pembrolizumab* (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά όπως είναι η PaClitaxel ή η σισπλατίνη), ή του

σκευάσματος *Nivolumab* (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το anti-CTLA-4 αντίσωμα *Ipilimumab* ή σε συνδυασμό με κάποιο χημειοθεραπευτικό όπως είναι η οξαλιπλατίνη),(ii) ως αντισώματος anti-PD-L1, του σκευάσματος *Avelumab* (ως μονοθεραπεία, για την αγωγή συντήρησης ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά όπως η ιρινιτεκάνη και η PaClitaxel -για πιο επιθετική αγωγή) ή του σκευάσματος *Durvalumab*, (iii) ως αντισώματος CTLA-4, του σκευάσματος *Tremelimumab*, συνήθως ως μονοθεραπεία, και ως δεύτερη ή τρίτη γραμμή αγωγής), και (iv) ως αντισώματος anti-LAG-3, του σκευάσματος *Relatlimab* (είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με το *Nivolumab*- ως τελευταία θεραπευτική επιλογή)

(γ) Στις μελέτες που αναφέρθηκαν στην ιστολογική κατάταξη (μοριακό φαινότυπο) των νεοπλασιών ανήκουν οι μελέτες των Niccolai et al. (2015) και Chang et al. (2022).

Συγκεκριμένα, τον **Μάιο του 2015**, οι **Niccolai et al.** έδωσαν στη δημοσιότητα άλλη μια σπουδαία έρευνα που εστίαζε στη θεραπευτική αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων, για την αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Η έρευνα εξειδικεύεται στο κομμάτι των μονοκλωνικών αντισωμάτων, τα σημαντικότερα από τα οποία και αναπτύσσει διεξοδικά. Τα ευρήματά της συνηγορούν υπέρ του ότι: (i) Από τα μονοκλωνικά αντισώματα anti-EGFR (*Cetuximab/ Panitumumab /Matuzumab*), οι περισσότερες μελέτες φάσης II και III στον μεταστατικό καρκίνο του στομάχου δείχνουν ότι τα ποσοστά ανταπόκρισης κυμαίνονται περίπου στο 50% των ασθενών, ενώ η επιβίωσή τους είναι λίγο μεγαλύτερη από τον ένα χρόνο, ωστόσο, όταν τα μονοκλωνικά αυτά χορηγούνται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (σισπλατίνη, paclitaxel, 5-φθοροουρακίλη) και ακτινοθεραπεία, τα αποτελέσματα δε φάνηκε να είναι το ίδιο ενθαρρυντικά.(ii) Από το μονοκλωνικό αντίσωμα Anti-HER2/ERBB2 (*Trastuzumab*), οι αντίστοιχες μελέτες που έγιναν έδειξαν ότι στους HER2(+) θετικούς γαστρικούς όγκους, η χορήγηση των σκευασμάτων αυτών αύξησε την κυτταροτοξικότητα των T-λεμφοκυττάρων του οργανισμού των ασθενών, με αποτέλεσμα στα περιστατικά με μεταστατικό καρκίνο να αυξηθεί σημαντικά η ανταπόκριση στη χημειοθεραπευτική αγωγή, και παράλληλα, όταν αυτά χορηγούνταν σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά. (iii) Από το μονοκλωνικό

αντίσωμα Anti-VEGF (*Bevacizumab*), όταν αυτό χορηγήθηκε στους ασθενείς παράλληλα με την κατάλληλη χημειοθεραπευτική αγωγή (σισπλατίνη, ιρινοτεκάνη, δοσεταξέλη, 5-φθορο-ουρακίλη κ.ά.), τα αποτελέσματα έδειξαν (για τους μεταστατικούς καρκίνους του στομάχου) μια εντυπωσιακή αύξηση της επιβίωσης των ασθενών στους 16,8 μήνες, και μαζί, μια ανάλογα σημαντική αύξηση της ανταπόκρισής τους στη χημειοθεραπεία.(iv) Από το μονοκλωνικό αντίσωμα Anti-HGF/METF (*Rilotumumab*), όταν αυτό χορηγήθηκε στους ασθενείς με μετάσταση παράλληλα με την κατάλληλη συνδυασμένη χημειοθεραπευτική αγωγή ECX (*epirubicin, cisplatin, capecitabine*), τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η επιβίωσή τους αυξήθηκε σημαντικά, σε σύγκριση με όσους είχαν λάβει μόνο χημειοθεραπεία (χωρίς ανοσοθεραπεία). Τέλος, η μελέτη κλείνει με μια επίσης αξιόλογη αναφορά στις κυτταρικές ανοσοθεραπείες (έγχυση ενεργοποιημένων κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων, αυτόλογη έγχυση λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (*tumor infiltrating lymphocytes, TILs*), έγχυση δενδριτικών κυττάρων) υπογραμμίζοντας την πολλά υποσχόμενη κλινική τους αποτελεσματικότητα, για το εγγύς μέλλον.

Πολύ πιο πρόσφατα (τον **Μάιο του 2022**), οι **Chang et al.** δημοσίευσαν μια ακόμα αξιόλογη συστηματική ανασκόπηση με θέμα τη χρήση της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου. Οι ερευνητές έδωσαν ιδιαίτερη βαρύτητα στους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), και πιο συγκεκριμένα, στα αντισώματα anti-PD-1, anti-PD-L1, και anti-CTLA-4, προτείνοντας τα μονοκλωνικά αντισώματα *Nivolumab* και *Pembrolizumab* ως τρίτη γραμμή θεραπείας, χορηγούμενα είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με κάποιο χημειοθεραπευτικό σχήμα, για ακόμα μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα, ενώ παράλληλα πρότειναν την θετικότητα στους PD-L1, MSI-H, ιός Epstein Barr (HBV), και μεταλλακτικό δυναμικό του όγκου (*Tumor Mutational Burden, TMB*) ως πιθανούς προγνωστικούς βιοδείκτες για την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, στο άμεσο μέλλον.

Σε άλλες αξιόλογες μελέτες, οι οποίες αναδεικνύουν τις θεραπευτικές εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου, αξίζει να αναφερθεί πως τον **Φεβρουάριο του 2014**, οι **Matsueda and Graham** δημοσίευσαν μια σημαντική μελέτη με θέμα τη θεραπευτική αξία τη χρήσης ανοσοθεραπευτικών

σκευασμάτων στην κλινική αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Οι ερευνητές υπογραμμίζουν τον ενεργό και ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος στην καταπολέμηση των όγκων (γενικά, αλλά και του γαστρικού καρκίνου ειδικότερα), και στη συνέχεια προχωρούν στην ειδικότερη αναφορά: (i) στη θεραπευτική χορήγηση κυτταροτοξικών ανοσοκυττάρων (π.χ. κυττάρων-φονέων που η ενεργότητα τους επάγεται από τις κυτταροκίνες, κύτταρα διήθησης των όγκων, δένδριτικά κύτταρα συνδεδεμένα με αντιγόνα του όγκου κ.ά.), (ii) στην ανάλογη θεραπευτική χρήση σκευασμάτων ενεργού ανοσοποίησης, με σκοπό την ενεργοποίηση και επαγωγή του πολλαπλασιασμού των ογκο-ειδικών T-κυττάρων (ως ενεργά *Teff* κύτταρα), και των κυτταροτοξικών T-κυττάρων, εναντίον του όγκου, καθώς και (iii) τη θεραπευτική χρήση των αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (*ICIs*), με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα αντισώματα anti-PD-1 και anti-CTLA-4.

Τον **Ιούνιο του 2018**, οι **Magalhães et al.** ασχολήθηκαν με μια ακόμα αξιολόγηση συστηματική ανασκόπηση με θέμα την αντιμετώπιση του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου μέσω της ανοσοθεραπείας. Οι ερευνητές προτείνουν ως ικανοποιητικές θεραπευτικές επιλογές: τους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), με χαρακτηριστικούς εκπροσώπους τα αντισώματα: *anti-CTLA-4* (που κυκλοφορούν ως *Ipilimumab* και *Tremelimumab*), *anti-PD1* (που κυκλοφορεί ως *Nivolumab* και *Pembrolizumab*), και *anti-PD-L1* (που κυκλοφορεί ως *Avelumab*, *Atezolizumab* και *Durvalumab*). Για καθένα από τα σκευάσματα αυτά, μάλιστα, παραθέτουν την ανάλογη τεκμηρίωση μέσα από έγκυρες πρόσφατες μελέτες που αποδεικνύουν στην πράξη ότι η χορήγηση των ανοσοθεραπευτικών αυτών φαρμάκων, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά, μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην βελτίωση της πρόγνωσης για τους ασθενείς αυτούς -χωρίς βέβαια παράλληλα να λησμονάται και η θεραπευτική σημασία του σταδίου της νόσου, αλλά και μοριακού φαινοτύπου που έχει (κάθε φορά) ο όγκος.

Την ίδια χρονική περίοδο ακριβώς (**Ιούνιο 2018**), οι **Dolcetti et al.** δούλεψαν πάνω σε μια άλλη αξιοσημείωτη έρευνα που εστίαζε στην προσωποποιημένη χρήση της ανοσοθεραπείας, ως μια αξιοπρόσεκτη προοπτική του μέλλοντος στη θεραπευτική αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Οι ερευνητές κάνουν λόγο για τα ιδιαιτέρως μειωμένα περιστατικά επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς, που -για την 5ετή επιβίωση- αγγίζουν μόνο το 9% στα τελικά στάδια της νόσου, και για τον λόγο αυτόν,

υπερτονίζουν τη μεγάλη σημασία της ανοσοθεραπείας στα περιστατικά αυτά (αλλά και στα περιστατικά μικρότερου σταδίου). Έτσι, από τις ανοσοθεραπευτικές επιλογές, συνιστούν: (i) την αυτόλογη έγχυση λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (*tumor infiltrating lymphocytes, TILs*) σε συνδυασμό με την ανασυνδυασμένη ιντερλευκίνη rIL-2, (ii) την αυτόλογη έγχυση περιφερικών λεμφοκυττάρων, που έχουν ενεργοποιηθεί με το αντίσωμα anti-CD3 και την ιντερλευκίνη (IL)-2 (σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία), (iii) την αυτόλογη έγχυση NK-κυττάρων ενεργοποιημένων από ιντερλευκίνη (*cytokine-induced killer cells, CIK*) -ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κάποιο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα, (iv) την ανοσοθεραπεία με CAR T-λεμφοκύτταρα (*Chimeric antigen T-cell receptor*), που όμως βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο, (v) τους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), με χαρακτηριστικούς εκπροσώπους τα αντισώματα: anti-CTLA-4 anti-PD1 και anti-PD-L1, (vi) τους παράγοντες οι οποίοι στοχεύουν υποδοχείς όπως είναι οι OX40, 4-1BB και ICOS, η ενεργοποίηση των οποίων έχει βρεθεί ότι προάγει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των CD8 και των βοηθητικών CD4 T-λεμφοκυττάρων, και (vii) τα διάφορα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης κατά του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, τα περισσότερα από τα οποία όμως είναι ακόμα σε πειραματικό στάδιο.

Τον **Ιανουάριο του 2019**, οι **Coutzac et al.** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας άλλης σημαντικής έρευνας που αφορούσε τον μέλλοντα ρόλο της ανοσοθεραπείας στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Η έρευνα κάνει λόγο για τη μεγάλη αξία που έχει το μπλοκάρισμα των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου, μέσα από τη χρήση των αντίστοιχων αναστολέων, όπως είναι τα αντισώματα *anti-PD-1*, και *anti-PD-L1*, και τελικά καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική μέθοδος για τους ασθενείς αυτούς, στο άμεσο μέλλον.

Τον **Δεκέμβριο** της ίδιας χρονιάς (**2019**), οι **Yang et al.** έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια ακόμα σπουδαία μελέτη με θέμα τη χρήση των πιο πρόσφατων ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Οι ερευνητές προτείνουν: (i) από τους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), τα αντισώματα Anti-CTLA-4 (που κυκλοφορούν υπό τη μορφή των σκευασμάτων *Ipilimumab* και *Tremelimumab*), Anti-PD-1 (που κυκλοφορούν υπό τη μορφή των σκευασμάτων *Pembrolizumab*, *Nivolumab*, *MDX-1105*, *MEDI4736* και

Avelumab), (ii) από την ανοσοθεραπεία με CAR T-λεμφοκύτταρα (Chimeric antigen T-cell receptor), τα αντισώματα *HER2*, *CEA*, *MUC1* και *EpCAM*, και (iii) από τα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης, τα *G17DT*, *VEGFR*, *URLC10*, *LY6K*, και *OTSGC-A24*.

Σχεδόν ένα χρόνο αργότερα, το **Σεπτέμβριο του 2020**, οι **Wei et al.** δημοσίευσαν μια άλλη σημαντική αναδρομική μελέτη που εστίαζε στο ερώτημα τού κατά πόσον ένας αναστολέας του PD-1 σε συνδυασμό με το μονοκλωνικό αντίσωμα *Apatinib* (anti-VEGFR-2) μπορεί (ως θεραπευτικός συνδυασμός) να συμβάλει στην θεραπεία του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου ή/και του καρκίνου της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Η μελέτη συμπεριέλαβε ένα δείγμα 24 ασθενών με γαστρικό καρκίνο ή με καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής, και τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι ο συγκεκριμένος θεραπευτικός συνδυασμός φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, διότι αύξησε σημαντικά την κυτταροτοξικότητα των ανοσοκυττάρων στους ασθενείς αυτούς, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτόν στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού τους συστήματος εναντίον του όγκου.

Στις αρχές του επόμενου έτους (**Φεβρουάριος του 2021**), οι **Pan et al.** έδωσαν στη δημοσιότητα ακόμα μια αξιολογή μετα-ανάλυση που αφορούσε την κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (*ICIs*), στη θεραπευτική αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Ύστερα από τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων των 5 (πέντε) τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που συμπεριλήφθησαν στην μετα-ανάλυση αυτή, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αποτελεσματικότερη ανοσοθεραπευτική αγωγή για τους ασθενείς αυτούς είναι η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος *Nivolumab* σε δοσολογία 3 mg/kg και με συχνότητα κάθε 2 εβδομάδες, ή (εναλλακτικά) η χορήγηση του συνδυασμού μονοκλωνικών αντισωμάτων *Nivolumab + Ipilimumab* σε δοσολογία 1 mg/kg (για το πρώτο) και 3 mg/kg (για το δεύτερο) και με συχνότητα κάθε 3 εβδομάδες.

Την ίδια περίοδο ακριβώς (**Φεβρουάριος του 2021**), οι **Xie et al.** έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια ακόμα σπουδαία έρευνα με θέμα τις προοπτικές και τις προκλήσεις οι οποίες συνοδεύουν την εφαρμογή ανοσοθεραπευτικών μεθόδων στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Οι ερευνητές δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στις

συνδυαστικού τύπου θεραπείες (ανοσοθεραπεία+ χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία+ χημειοθεραπεία + ακτινοθεραπεία ή δύο διαφορετικά σκευάσματα ανοσοθεραπείας μαζί), οι οποίες μπορούν -παρά τη γενικότερα κακή πρόγνωση του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου- να συνεισφέρουν σημαντικά στην αύξηση του ορίου της συνολικής επιβίωσής τους, αλλά και στην εν γένει βελτίωση της ανταποκρισιμότητας τους στην αντινεοπλασματική αγωγή. Από τις διαθέσιμες μέχρι σήμερα ανοσοθεραπευτικές μεθόδους, ξεχωρίζουν μάλιστα την έγχυση κυτταροτοξικών ανοσοκυττάρων, τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης, τονίζοντας ότι οι επιλογές αυτές μπορεί να αποτελέσουν μια σημαντική βοήθεια για τους ασθενείς αυτούς, μέσα στα επόμενα χρόνια.

Τέλος, τον **Δεκέμβριο του 2021**, οι **Li et al.** δημοσίευσαν μια άλλη σπουδαία έρευνα που εστίαζε στον ρόλο της κλινικής ανοσοθεραπείας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Οι ερευνητές αναφέρουν ξεκάθαρα τη σπουδαία συμβολή της ανοσοθεραπείας στον τομέα αυτόν, μιας και -με τα σημερινά δεδομένα- οι ασθενείς πεθαίνουν κατά μέσο όρο σε -μόλις- 8 μήνες από τη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου προχωρημένου σταδίου. Παράλληλα, από τις θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν διαθέσιμες, οι ερευνητές δίνουν έμφαση στους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), που μπορούν να χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλες θεραπευτικές επιλογές, όπως είναι η χημειοθεραπεία, και μάλιστα κάνουν λόγο για την προσπάθεια που καταβάλλεται τα τελευταία χρόνια -σε διεθνές επίπεδο- ώστε οι ανοσοθεραπευτικές επιλογές να προωθηθούν ως αγωγή πρώτης γραμμής (αντί για δεύτερης και τρίτης, που συνηθιζόταν να χρησιμοποιούνται, μέχρι πρότινος)

IVc. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου

Στην περίπτωση της εφαρμογής ανοσοθεραπείας στον **καρκίνο του παχέος εντέρου**, από τις μελέτες οι οποίες εξετάστηκαν και αξιολογήθηκαν, προέκυψαν οι εξής κατηγορίες:

(α) Μελέτες που αναφέρθηκαν σε προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου, και στις οποίες ανήκουν οι μελέτες των Stein and Folprecht (2018) και των Golshani and Zhang (2020).

Αναλυτικότερα, τον **Απρίλιο του 2018**, οι **Stein and Folprecht** έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια σπουδαία έρευνα που εστίαζε στην σημασία της προσφοράς της ανοσοθεραπείας στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι συγγραφείς του άρθρου τονίζουν την κλινική χρησιμότητα των αναστολέων των PD-1/-L1 or CTLA 4 στους dMMR–MSI-H μεταστατικούς όγκους, ενώ για τους όγκους με διαφορετικά μοριακά χαρακτηριστικά, η αποτελεσματικότητα αυτή είναι πολύ μικρότερη. Εξαιτίας του γεγονότος αυτού, μεγάλο μέρος των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου μένουν τελικά χωρίς θεραπευτική επιλογή (από ανοσοθεραπευτικής πλευράς) κι έτσι, αναδύεται η ανάγκη νέων ερευνών στο κομμάτι αυτό, ώστε στο μέλλον όλοι ανεξαιρέτως οι ασθενείς να μπορούν να επωφεληθούν, εφόσον το βρίσκουν απαραίτητο και το επιθυμούν, από την ανοσοθεραπεία του καρκίνου.

Δύο χρόνια αργότερα, τον **Ιούνιο του 2020**, οι **Golshani and Zhang** δημοσίευσαν μια σημαντική συστηματική ανασκόπηση σχετικά με τις τελευταίες εξελίξεις που αφορούν την εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές, για τα περιστατικά με το συγκεκριμένο είδος καρκίνου σε προχωρημένα στάδια προτείνουν κατ' αρχάς τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως το σκεύασμα *Bevacizumab* -το οποίο στοχεύει τον παράγοντα VEGF, και (για τον μεταστατικό καρκίνο) τα σκευάσματα *Ramucirumab* και *Aflibercept* που επίσης έχουν τον ίδιο μοριακό στόχο. Στη συνέχεια, οι ερευνητές δίνουν μια ενδιαφέρουσα οπτική στο θέμα της ανοσοθεραπείας, αναφέροντας ότι τόσο ο μοριακός φαινότυπος και η επιθετικότητα του όγκου, όσο και ο γεωγραφικός του εντοπισμός μέσα στο σώμα του ασθενή μετράει, και συστήνοντας (βάσει μελετών) τη χορήγηση των σκευασμάτων *Cetuximab* και *Panitumumab* -ως μονοθεραπεία για τους αγρίου τύπου KRAS και NRAS όγκους, τη χορήγηση του σκευάσματος *Bevacizumab* για τους όγκους που εντοπίζονται (γεωγραφικά) στη δεξιά πλευρά του σώματος του ασθενή, και του σκευάσματος *Cetuximab* για όγκους της αριστερής πλευράς. Παράλληλα, υποστηρίζουν ότι η χορήγηση του σκευάσματος *Pembrolizumab*, σε δοσολογία 10 mg/kg και με συχνότητα ανά 14ήμερο, έδωσε ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μεταστατικούς dMMR (ανεπάρκεια του μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων) ασθενείς, ενώ ανάλογα θετικά αποτελέσματα έδωσε και η χορήγηση του *nivolumab*, σε δοσολογία 3 mg/kg και με συχνότητα ανά 15ήμερο στους MSI-H ασθενείς.

(β) Στις μελέτες που αναφέρθηκαν στην ιστολογική κατάταξη (μοριακό φαινότυπο) των νεοπλασιών ανήκουν οι μελέτες των Johdi and Sukor (2020), Ooki et al. (2021), Agarwal et al. (2021), Fan et al. (2021) και Weng et al. (2022).

Πιο αναλυτικά, τον Σεπτέμβριο του 2020, οι Johdi and Sukor δημοσίευσαν μια αξιολογή μελέτη που εστίαζε στις σύγχρονες εφαρμογές της ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Προς την κατεύθυνση αυτήν, οι ερευνητές διαχωρίζουν τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου σε δύο βασικές κατηγορίες: (α) τα μονοκλωνικά αντισώματα τα οποία στοχεύουν τον όγκο (*tumor-targeting mAbs*), και (β) τα ανοσορρυθμιστικά μονοκλωνικά αντισώματα (*immunomodulatory mAbs*), και αναφέρουν χαρακτηριστικά ότι -μέχρι σήμερα- έχει εγκριθεί η χορήγηση 76 σκευασμάτων μονοκλωνικών αντισωμάτων, για τους σκοπούς της θεραπείας του καρκίνου. Ιδιαίτερη έμφαση, μάλιστα, δίνουν στα μονοκλωνικά αντισώματα: (i) *Pembrolizumab* (anti-PD-1), *Nivolumab* (anti-PD-1), και *Ipilimumab* (anti-CTLA-4) που χορηγούνται στον μεταστατικό dMMR/ MSI-H καρκίνο του παχέος εντέρου. Εκτός από τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι ερευνητές κάνουν επίσης αναφορά και στις θεραπείες με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*) -που μπορεί να βασίζονται σε αυτόλογη, είτε και σε ετερόλογη έγχυση κατάλληλα τροποποιημένων ανοσοκυττάρων, αλλά που παρουσιάζουν σημαντικά τεχνικά προβλήματα και έχουν πολύ υψηλά οικονομικά κόστη, στα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης -τα περισσότερα από τα οποία δρουν προφυλακτικά και βρίσκονται ακόμα σε πειραματικά στάδια, καθώς και στις κυτταροκίνες (ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες), που έχει βρεθεί πως μπορεί να δράσουν ανοσορρυθμιστικά, αλλά με περιορισμένη κλινική ισχύ.

Τον Ιανουάριο του 2021, οι Ooki et al. δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης σχετικά με την αξία της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές αναφέρονται σε συγκεκριμένα είδη ανοσοθεραπείας, και ειδικότερα: (i) κάνουν αναφορά στους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), με διαχωρισμό της ενδεικνυόμενης αγωγής για τους dMMR/MSI-H όγκους -για τους οποίους συνιστούν τη χορήγηση σκευασμάτων βασισμένων σε αντισώματα έναντι των PD-1, PD-L1,

CTLA-4, LAG-3 (*lymphocyte activation gene 3*) και IDO (*indolamine 2,3-dioxygenase*), καθώς επίσης και την ταυτόχρονη χρήση σκευασμάτων που μπλοκάρουν ταυτόχρονα τα PD-1 και CTLA-4, ενώ για τους pMMR/MSS όγκους (λειτουργικός μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων/ μικροδορυφορική σταθερότητα) -αναφέρουν πως η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας είναι, δυστυχώς, περιορισμένη. Παράλληλα, οι ερευνητές εστιάζουν στις πιθανές θεραπευτικές επιλογές του μέλλοντος, με έμφαση: (α) στους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες (π.χ. τα σκευάσματα *Bevacizumab* (anti-VEGF), *Regorafenib* (anti-VEGFR2-TIE2) κ.ά.), (β) στον συνδυασμό ορισμένων μονοκλωνικών αντισωμάτων, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας (π.χ. τα μονοκλωνικά αντισώματα *Durvalumab*, + *Tremelimumab* + το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFOX κ.ά.), (γ) στη χρήση των διειδικών αντισωμάτων, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοθεραπευτικά (π.χ. το διειδικό αντίσωμα CEA-TCB σε συνδυασμό με το anti-PD-L1 σκεύασμα *Atezolizumab* που ενδείκνυται για χορήγηση στους CEA (+) θετικούς όγκους), (δ) στη χρήση αντισωμάτων κατά του TGF-β (*Transforming growth factor-β*), (ε) στη χρήση αντισωμάτων κατά του EGFR (*Epidermal growth factor receptor*), με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη χορήγηση του σκευάσματος *Cetuximab*, που ενδείκνυται σε ασθενείς με άγριου τύπου RAS (+) θετικό καρκίνο του παχέος εντέρου, (στ) στη χρήση αναστολέων της κινάσης MEK (*Mitogen-activated protein kinase kinase*), και (ζ) στη χρήση νέων θεραπειών, που ακόμα βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο, όπως είναι η χορήγηση 2 δόσεων του σκευάσματος *Nivolumab* + μίας δόσης του σκευάσματος *Ipilimumab* στους ασθενείς που έχουν είτε dMMR είτε pMMR όγκους (δηλαδή, ανεξάρτητα από το αν ο μηχανισμός επιδιόρθωσης αταίριαστων ζευγών βάσεων είναι ανεπαρκής ή όχι), καθώς και ο συνδυασμός του χημειοθεραπευτικού σχήματος FOLFOX με το anti-PD-L1 αντίσωμα *Atezolizumab*.

Τον **Ιούνιο του 2021**, οι **Agarwal et al.** μελέτησαν επίσης τις ανοσοθεραπευτικές επιλογές που είναι σήμερα διαθέσιμες για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Το άρθρο κάνει εκτενή αναφορά στον σημαντικότερο ρόλο του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, στην εξέλιξη του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου και τελικά, και στην επιλογή της θεραπείας. Αναφέρει επίσης τη σημασία των μοριακών χαρακτηριστικών του όγκου, με ιδιαίτερη έμφαση στην παράμετρο της μικροδορυφορικής αστάθειας. Από άποψη ανοσοθεραπευτικών επιλογών, τέλος, οι

ερευνητές αναφέρουν την (εγκεκριμένη σήμερα) χρήση των anti-PD-1 και anti-CTLA-4 αναστολέων, η οποία φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στους ασθενείς με όγκους υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-H) -ωστόσο, τονίζουν πως αναμένονται καινούργιες μελέτες, στο άμεσο μέλλον, προς την κατεύθυνση αυτήν.

Τρεις μήνες αργότερα (**Σεπτέμβριος του 2021**), οι **Fan et al.** ασχολήθηκαν ερευνητικά με τις μέχρι τότε εξελίξεις αλλά και με τις μελλοντικές προοπτικές των εφαρμογών της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές αξιοποιούν τον μοριακό φαινότυπο του όγκου των ασθενών, για να υποστηρίξουν ότι: (i) για τους ασθενείς με dMMR-MSI-H όγκους, συνίσταται η χορήγηση: του σκευάσματος *Pembrolizumab* ως μονοθεραπεία (πρώτη γραμμή αγωγής), ή του συνδυασμού *Nivolumab* και *Ipilimumab* (και πάλι, ως πρώτη γραμμή αγωγής) ή του συνδυασμού του χημειοθεραπευτικού σχήματος mFOLFOX6 (5- φθορο-ουρακίλη, λευκοβορίνη και οξαλιπλατίνη), με το σκεύασμα *Bevacizumab*, και με την προσθήκη ή χωρίς του σκευάσματος *Atezolizumab*, καθώς και του -υπό πειραματικές μελέτες, ακόμα- συνδυασμού: FOLFOX (5- φθορο-ουρακίλη, λευκοβορίνη και οξαλιπλατίνη) + *Atezolizumab*, (ii) και για τους ασθενείς με pMMR-MSI-L όγκους -που είναι πολύ λιγότερο ανταποκρίσιμοι στην ανοσοθεραπεία σε σύγκριση με τους dMMR-MSI-H-, συνίσταται η χορήγηση: συνδυασμού αναστολέων των PD-1/PD-L1 και CTLA-4 (π.χ. συνδυασμός των σκευασμάτων *Durvalumab* + *Tremelimumab*). Παράλληλα, για τους ασθενείς με φαινότυπο όγκου KRAS/NRAS/BRAF άγριου τύπου, συνιστούν τη χορήγηση του σκευάσματος *Panitumumab* (anti-EGFR), ενώ άλλες πολλές υποσχόμενες επιλογές αποτελούν και ο συνδυασμός ανοσοθεραπευτικών με αναστολείς της κινάσης MEK (*Mitogen-activated protein kinase kinase*) (π.χ. *Cobimetinib* + *Atezolizumab*), ο συνδυασμός ανοσοθεραπευτικών με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες (π.χ. *Atezolizumab* + *Bevacizumab*), καθώς και ο συνδυασμός ανοσοθεραπευτικών με διειδικά αντισώματα (π.χ. CEA-CD3 + *Atezolizumab*). Τέλος, οι ερευνητές κάνουν αναφορά και στην επιλογή των σκευασμάτων ενεργού ανοσοποίησης (που έχει χαμηλή αποτελεσματικότητα, μέχρι σήμερα), αλλά και των θεραπειών με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), οι οποίες χρειάζονται ακόμα αρκετή ερευνητική τεκμηρίωση.

Και τέλος, πολύ πιο πρόσφατα (τον **Ιούλιο του 2022**), οι **Weng et al.** δημοσίευσαν μια ακόμα αξιόλογη ερευνητική δουλειά με θέμα τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές υπερτονίζουν τη σημασία του συνδυασμού χορήγησης της κατάλληλης χημειοθεραπευτικής αγωγής με τα ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα που υπάρχουν σήμερα διαθέσιμα, με ιδιαίτερη έμφαση στους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*). Σπεύδουν ωστόσο να επισημάνουν ότι η συντριπτική πλειοψηφία από τις ανοσοθεραπευτικές αυτές επιλογές αποδίδει στους MSI-H όγκους, και επομένως μεγάλο μέρος των ασθενών δεν ανταποκρίνεται καλά, ενώ ένα ακόμα εμπόδιο στη χορήγηση των φαρμακευτικών αυτών παραγόντων αποτελεί και το γεγονός ότι έχουν εγκριθεί πολύ πρόσφατα (μέσα στην τελευταία 7ετία) και επομένως απαιτείται περισσότερος χρόνος για να δοκιμαστεί η μακροχρόνια ασφάλειά τους.

Σε άλλες, τώρα, δημοσιοποιημένες μελέτες με αξιόλογη συμβολή στην θεραπευτική εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τον **Ιούλιο του 2016**, οι **Sun et al.** δημοσιοποίησαν τα ευρήματα μιας σημαντικής έρευνας που αφορούσε τις νεότερες εξελίξεις και τις μελλοντικές προοπτικές από τη χρήση της ανοσοθεραπείας στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές αναφέρονται εκτενώς στη σημασία που έχει -σε κάθε περίπτωση- ο μοριακός φαινότυπος του όγκου, και χωρίζουν τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες ανοσοθεραπευτικές επιλογές, σε πέντε μεγάλες κατηγορίες: (i) την αγωγή με μονοκλωνικά αντισώματα, όπως είναι τα anti- EGFR αντισώματα *Cetuximab* και *Panitumumab*, το anti-VEGF αντίσωμα *Bevacizumab* κ.ά., (ii) την αγωγή με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), όπως είναι το anti-CTLA-4 αντισώμα (σκεύασμα *Ipilimumab*), και τα anti-PD-1 αντισώματα (σκευάσματα *Nivolumab* και *Pembrolizumab*), (iii) την αγωγή με σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης, όπως είναι τα σκευάσματα που περιέχουν: (α) δένδριτικά κύτταρα, ή (β) μεταβολικώς ενεργά, ακτινοβολημένα και μη ογκογόνα αυτόλογα κύτταρα όγκου τα οποία -κατά κανόνα- ανήκουν στην εξατομικευμένη αγωγή, (iv) την αγωγή με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), και ιδιαίτερα τροποποιημένων T-λεμφοκυττάρων, (v) και τον συνδυασμό διαφόρων θεραπευτικών επιλογών (π.χ. ανοσοθεραπείας με τη χημειοθεραπεία). Τα αποτελέσματα από τις θεραπευτικές αυτές επιλογές κρίνονται -σε γενικές γραμμές- ικανοποιητικά, αν και,

όπως τονίζουν οι ερευνητές της συγκεκριμένης δημοσίευσης, πολλά από τα σκευάσματα αυτά βρίσκονται ακόμα στη φάση II ή στη φάση III των κλινικών δοκιμών, επομένως απαιτείται ακόμα αρκετός χρόνος μέχρι να αποδειχθεί πλήρως η αποτελεσματικότητά τους σε βάθος χρόνου.

Τον **Μάιο του 2017**, οι **Boland and Ma** εκπόνησαν μια άλλη σπουδαία μελέτη που είχε ως θέμα της την χρήση της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση των anti-PD1 αναστολέων, αλλά και όλων των εν γένει αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (ICIs), που είθισται να χορηγούνται είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλα ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα που ακόμα βρίσκονται υπό δοκιμή.

Δύο χρόνια αργότερα, τον **Ιούνιο του 2019**, οι **Ganesh et al.** ασχολήθηκαν με ένα ακόμα αξιοσημείωτο ερευνητικό project σχετικά με την σύγχρονη εξέλιξη της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές χωρίζουν τη χορήγηση της ανοσοθεραπευτικής αγωγής με βάση τον μοριακό φαινότυπο και τη συμπεριφορά του όγκου, και υποστηρίζουν ότι: (i) στους dMMR–MSI-H όγκους, έχει εγκριθεί και συνίσταται η χορήγηση αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (ICIs) -με χαρακτηριστικούς εκπροσώπους τα σκευάσματα *Nivolumab* (ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με το *Ipilimumab*), και *Pembrolizumab*, καθώς και τα -υπό πειραματικές μελέτες ακόμη- σκευάσματα: *Atezolizumab* και *Avelumab*, και (ii) στους pMMR–MSI-L όγκους -που είναι ανταποκρίνονται πολύ χειρότερα στην ανοσοθεραπεία σε σύγκριση με τους dMMR–MSI-H όγκους-, συνίσταται η χορήγηση συνδυαστικής αγωγής, για παράδειγμα, με συνδυασμούς μονοκλωνικών αντισωμάτων που μπλοκάρουν ταυτόχρονα τα PD1 και CTLA4, ή ταυτόχρονα τα MEK και PDL1, ή με διειδικά αντισώματα (π.χ. το σκεύασμα *CEA-TCB*), ή με συνδυασμό χημειοθεραπείας και αντιαγγειογενετικών παραγόντων.

Δύο μήνες πιο μετά (**Αύγουστος του 2019**), οι **Tintelnot and Stein** δημοσίευσαν μια άλλη σημαντική συστηματική ανασκόπηση που είχε βασικό θεματικό της άξονα τη χρήση της ανοσοθεραπείας στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Για τους ασθενείς με μεταστατικό dMMR/MSI-H καρκίνο, οι ερευνητές συνιστούν: (α) τη μονοθεραπεία με κάποιον αναστολέα anti-PD-1 (σκευάσματα

Pembrolizumab ή *Nivolumab*), (β) τον συνδυασμό ενός αναστολέα anti-PD-1 (π.χ. *Nivolumab*) με έναν αναστολέα anti-CTLA-4 (π.χ. *Ipilimumab*), και (γ) τον συνδυασμό ενός αναστολέα anti-PD-L1 (π.χ. *Atezolizumab*) με έναν αγγειογενετικό αναστολέα (π.χ. *Bevacizumab*), ενώ για τους ασθενείς με pMMR/MSS καρκίνο, συνιστούν: (α) τη μονοθεραπεία με κάποιον anti-PD-1 αναστολέα (*Nivolumab*, *Pembrolizumab*), (β) τον συνδυασμό δύο διαφορετικών anti-PD-1 αναστολέων μαζί (π.χ. συνδυασμό *Nivolumab* + *Pembrolizumab*), (γ) τον συνδυασμό ενός anti-PD-1 αναστολέα με κάποιον PD-L1 αναστολέα (π.χ. *Nivolumab* ή *Pembrolizumab* + *Durvalumab*), και (δ) τον συνδυασμό κάποιου anti-PD-L1 αναστολέα μαζί με κάποιον anti-CTLA-4 αναστολέα (π.χ. *Durvalumab* + *Ipilimumab* ή *Tremelimumab*). Επιπλέον, οι ερευνητές -ανεξαρτήτως του μοριακού φαινοτύπου του όγκου- προτείνουν στις πιθανές ανοσοθεραπευτικές επιλογές για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου: (i) τον συνδυασμό χημειοθεραπείας (π.χ. του χημειοθεραπευτικού σχήματος FOLFOX) με κάποιον VEGF-αναστολέα (π.χ. *Bevacizumab*) ή με κάποιο anti-EGFR αντίσωμα (π.χ. *Cetuximab*), (ii) τη χορήγηση αναστολέων κινάσης τυροσίνης (αναστολέων MEK) σε συνδυασμό με αναστολείς anti-PD-1/anti-PD-L1 (π.χ. ο συνδυασμός *Cobimetinib* (anti-MEK) + *Atezolizumab* (anti-PD-L1)), (iii) τη χορήγηση αγωνιστών των υποδοχέων τύπου Toll (TLR agonists), με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη χορήγηση του MGN1703 (αγωνιστής του υποδοχέα TLR-9), (iv) τη χρήση ογκολυτικών ιών σε συνδυασμό με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), και τέλος (v) τη θεραπειών με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), οι πρώτες εκ των οποίων εγκρίθηκαν μόλις το 2017, και επομένως για τις οποίες χρειάζονται ακόμα αρκετή ερευνητική δουλειά.

Τον **Νοέμβριο** του ίδιου έτους (**2019**), οι **Franke et al.** μελέτησαν τις θεραπευτικές επιλογές της ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι ερευνητές αναφέρουν την σαφώς μεγαλύτερη κλινική αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στους ασθενείς με dMMR/MSI-H όγκους, όπου είναι πλέον καλά μελετημένη η χορήγηση των σκευασμάτων *Pembrolizumab* και *Nivolumab* (ως μονοθεραπείες, ή σε συνδυασμό με το σκεύασμα *Ipilimumab*), και παράλληλα, εφιστούν την προσοχή στις πρωτογενείς τυχαιοποιημένες μελέτες του μέλλοντος, που θα προσδίδουν ακόμα ισχυρότερη βιβλιογραφική τεκμηρίωση στο κομμάτι αυτό της ήδη αποκτηθείσας μέχρι τώρα γνώσης.

Τον **Μάρτιο του 2020**, οι **Lichtenstern et al.** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας ακόμα σπουδαίας συστηματικής ανασκόπησης που αφορούσε την σύνδεση μεταξύ φλεγμονής και καρκίνου του παχέος εντέρου, και την συνεισφορά της ανοσοθεραπείας στη διακοπή της σύνδεσης αυτής, με σκοπό τη θεραπεία των καρκινοπαθών ασθενών. Η ανασκόπηση τονίζει τη βοήθεια που έχει προσφέρει, μέχρι σήμερα, η χρήση των αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (*ICIs*) στη θεραπευτική αντιμετώπιση των dMMR/MSI-H όγκων -τονίζοντας ότι η υψηλή αυτή κλινική αποτελεσματικότητα οφείλεται στον σημαντικότερο ρόλο του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά σε άλλες, επίσης αξιόλογες ανοσοθεραπευτικές επιλογές, όπως είναι οι θεραπείες με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), και η ενεργός ανοσοποίηση, που ωστόσο δεν αποδίδουν το ίδιο καλά στους -χωρίς γονιδιακό έλλειμμα στον μηχανισμό επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων, και με μικροδορυφορική σταθερότητα- όγκους, κι επιπλέον, δεν έχουν ακόμα δοκιμαστεί επαρκώς σε κλινικό επίπεδο.

Δύο, σχεδόν χρόνια αργότερα, τον **Φεβρουάριο του 2022**, οι **Carlsen et al.** δημοσίευσαν μια αξιοσημείωτη συστηματική ανασκόπηση με θέμα τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς και την συνεισφορά ορισμένων καινούργιων βιοδεικτών στην πρόγνωση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Η ανασκόπηση ξεκινά αναφέροντας τα ιδιαίτερος χαμηλά ποσοστά 5ετούς επιβίωσης στον μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, που φτάνουν μόλις στο 13% των ασθενών, και στη συνέχεια κάνει λόγο για τις συχνότερες μεταλλάξεις που ανιχνεύονται στους εκτομηθέντες όγκους του παχέος εντέρου, και που αφορούν τα γονίδια: APC, KRAS, BRAF, p53, καθώς και τα γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα του μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων. Ακολούθως, οι ερευνητές εστιάζουν το ενδιαφέρον τους στα διαφορετικά είδη ανοσοθεραπείας που εφαρμόζονται σήμερα στους ασθενείς με τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Διαχωρίζουν τα είδη αυτά, στους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), στις θεραπείες με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), στα μονοκλωνικά αντισώματα, στους ογκολυτικούς ιούς, στην ενεργό ανοσοποίηση, και στους ανοσορρυθμιστές (*immune system modulators*). Έτσι: (i) από τους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), οι ερευνητές προτείνουν τη χορήγηση των anti-PD-1 και anti-PD-L1 (με τα κυκλοφορούντα

σκευάσματα *Pembrolizumab*, *Nivolumab*, και *Ipilimumab*), anti-CTLA-4 (με το κυκλοφορόν σκεύασμα *Ipilimumab*, σε συνδυασμό με το *Nivolumab* για τους MSI-H όγκους), anti-LAG-3 (κατά κανόνα, σε συνδυασμό με τα anti-PD-1 μονοκλωνικά αντισώματα *Nivolumab* ή/και *Dostarlimab*), anti-TIM-3, και anti-NKG2, (ii) από τις θεραπείες με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), προτείνουν την αγωγή με έγχυση λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (*Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy*, *TILs*), την αγωγή με ανασυνδυασμένα T-λεμφοκύτταρα (*Engineered T Cell Therapy*), και την αγωγή με NK κύτταρα (*Natural Killer Cell Therapy*), (iii) από τα μονοκλωνικά αντισώματα, προτείνουν την αγωγή με γυμνά μονοκλωνικά αντισώματα (*naked monoclonal antibodies*) -με χαρακτηριστικούς εκπροσώπους τα σκευάσματα: *Cetuximab* (anti-EGFR), *Panitumumab* (anti-EGFR), *Bevacizumab* (anti-VEGF), *Nivolumab* (anti-PD-1), *Pembrolizumab* (anti-PD-1), και *Ipilimumab* (anti-CTLA-4), την αγωγή με συζευγμένα μονοκλωνικά αντισώματα (*conjugated monoclonal antibodies*) -με χαρακτηριστικό παράδειγμα τη σύζευξη του σκευάσματος *Panitumumab* με πλατίνα, και την αγωγή με διειδικά αντισώματα (*byspecific antibodies*), και την αγωγή με νανοσωματίδια (*nanobodies*) (iv) από την αγωγή με ογκολυτικούς ιούς (*oncolytic virus therapy*), προτείνουν σκευάσματα που θα βασίζονται στη χρήση φυσικών ή τεχνητών ογκολυτικών ιών, όπως είναι ο φυσικός ογκολυτικός ιός *Newcastle disease virus (NDV)*, και ο γενετικά τροποποιημένος ογκολυτικός ιός *NV1020* -τα περισσότερα από τα οποία όμως βρίσκονται σήμερα σε πειραματικό στάδιο, (v) από την ενεργό ανοσοποίηση, διάφορα σκευάσματα που βασίζονται σε ολόκληρα κύτταρα όγκων, σε ειδικά πεπτίδια, σε ιικούς φορείς ή σε δενδριτικά κύτταρα, (vi) και τέλος, από τους ανοσορρυθμιστές (*immune system modulators*), προτείνουν την αγωγή με ειδικές ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες, με τη συνθετάση cGAS-STING, καθώς και με τη θαλιδομίδη και τα ανάλογά της (λεναλιδομίδη και πομαλιδομίδη).

IVd. Θεραπευτικές εφαρμογές ανοσοθεραπείας στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, αφορά το 75% περίπου των περιστατικών καρκίνου του ήπατος, και συνιστά την 5^η αιτία θανάτου από καρκίνο σε διεθνές επίπεδο (Saranya Chidambaranathan-Regghupaty et al, 2021; Kwabena et al, 2022). Για τον

λόγο αυτόν, **το παρόν υποκεφάλαιο εστιάζεται στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα**, και όχι στις υπόλοιπες, σπανιότερες κακοήθειες του ήπατος.

Προχωρώντας σε μια **ομαδοποίηση των μελετών που αξιολογήθηκαν**, προέκυψαν οι εξής κατηγορίες:

(α) Οι μελέτες που αναφέρθηκαν σε πρώτης γραμμής θεραπείες, στις οποίες ανήκουν οι μελέτες των Kole et al. (2020) και Liu et al. (2022).

Τον **Οκτώβριο του 2020**, οι **Kole et al.** δημοσίευσαν μια αξιολογή ερευνητική δουλειά με θέμα τις πιο πρόσφατες εξελίξεις σε ό,τι αφορά τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι ερευνητές δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στη σημασία του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, και στη συνέχεια, σε ό,τι αφορά τις ανοσοθεραπευτικές επιλογές συνιστούν: (i) τη χορήγηση αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (*ICIs*), με ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση: (α) ως πρώτης γραμμής αγωγή: του σκευάσματος *Nivolumab* (σε μονοθεραπεία), ή του σκευάσματος *Sorafenib* (ως μονοθεραπεία) ή του σκευάσματος *Pembrolizumab* (ως μονοθεραπεία) ή του συνδυασμού των σκευασμάτων *Pembrolizumab* + *Sorafenib*, και (β) ως δεύτερης γραμμής αγωγή, για το προχωρημένο και μη εγχειρήσιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, τον συνδυασμό των σκευασμάτων: *Pembrolizumab* + *Lenvatinib* ή τον συνδυασμό: *Atezolizumab* + *Bevacizumab* + *Atezolizumab* ή τον συνδυασμό: *Atezolizumab* + *Bevacizumab* + *Sorafenib*. (ii) τη χορήγηση σκευασμάτων ενεργού ανοσοποίησης που μπορεί να περιέχουν ειδικά τροποποιημένα πεπτίδια (π.χ. το πεπτίδιο της α-φετοπρωτεΐνης κ.ά.) και πρωτεΐνες (π.χ. την πρωτεΐνη GPC3, την πρωτεΐνη MRP3), ειδικά αντιγόνα (π.χ. τα αντιγόνα NY-ESO-1 και MAGE-A), δενδριτικά κύτταρα, ολόκληρα τροποποιημένα κύτταρα όγκων, ογκολυτικούς ιούς, και παράγοντες του DNA, με σκοπό την διέγερση του ανοσολογικού συστήματος των ασθενών κατά του όγκου, (iii) την αγωγή με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), με χαρακτηριστικά παραδείγματα την έγχυση κυττάρων - φυσικών φονέων (*NK-κυττάρων*), λεμφοκυττάρων που διηθούν όγκους (*tumor-infiltrating lymphocytes, TILs*), κυττάρων-φονέων που επάγονται από κυτταροκίνες (*cytokine-induced killer cells, CIKs*), και της θεραπείας CAR T-cell. Τέλος, οι ερευνητές κάνουν μια ακόμα σημαντική αναφορά στη χρήση συνδυασμένης ανοσοθεραπείας, που πραγματοποιείται με τη χορήγηση συνδυασμού δύο ή περισσότερων

αντισωμάτων, όπως είναι για παράδειγμα ο συνδυασμός των σκευασμάτων *Nivolumab + Ipilimumab* σε ασθενείς που ήδη έχουν λάβει αγωγή με *sorafenib*, ή ο συνδυασμός των σκευασμάτων *Nivolumab + Ipilimumab + Cabozantinib*, που είχαν πολύ αισιόδοξα αποτελέσματα, κατά τις εφαρμογές τους στην κλινική πρακτική.

Τον **Φεβρουάριο του 2022**, οι **Liu et al.** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης με θέμα τη συνεισφορά των διαφόρων τύπων ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι ερευνητές αναφέρουν ότι, για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο, έχουν εγκριθεί και χρησιμοποιούνται επίσημα σήμερα τα σκευάσματα *Sorafenib* και *Lenvatinib*, με πολύ θετικά αποτελέσματα, ενώ πολύ πρόσφατα εγκρίθηκε και ο θεραπευτικός συνδυασμός *Atezolizumab + Bevacizumab* ως πρώτη γραμμή αγωγής για τους ασθενείς αυτούς (προχωρημένου σταδίου). Τέλος, οι ερευνητές κάνουν λόγο και για τη χρήση διαφόρων μεθόδων θεραπευτικής αγωγής με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), και με σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης, πολλά από τα οποία ωστόσο βρίσκονται ακόμα -για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, τουλάχιστον- σε πειραματικό στάδιο.

(β) Στις μελέτες που αναφέρθηκαν σε δεύτερης γραμμής θεραπείες, ανήκουν οι μελέτες των Johnston and Khakoo (2019) και Llovet et al. (2022)

Τον **Ιούνιο του 2019**, οι **Johnston and Khakoo** έφεραν στο φως της δημοσιότητας μια σημαντική συστηματική ανασκόπηση με θέμα τις σύγχρονες και τις μελλοντικές τάσεις της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Για τη διευκόλυνση της μελέτης τους, οι ερευνητές χώρισαν τα ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (α) τα σκευάσματα που ενισχύουν την ήδη υπάρχουσα ανοσολογική απόκριση του οργανισμού έναντι του όγκου, στα οποία ανήκουν: (i) οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (*ICIs*), (ii) οι κυτταροκίνες με κατασταλτική δράση, και (iii) τα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης (με ή χωρίς ογκολυτικούς ιούς), και (β) τα σκευάσματα που διεγείρουν από την αρχή, την (*de novo*) ανοσολογική απόκριση, στα οποία ανήκουν: (i) τα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης (με ή χωρίς ογκολυτικούς ιούς), (ii) τα μονοκλωνικά αντισώματα, και (iii) οι θεραπείες με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*). Από τις κατηγορίες αυτές, η καθεμιά έχει τους εκπροσώπους της, που έχουν εγκριθεί σήμερα για χρήση στους ασθενείς με

ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Έτσι, από τους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), χορηγούνται σήμερα τα σκευάσματα anti-PD-1 (*Nivolumab* και *Pembrolizumab*, ως δεύτερης γραμμής αγωγή), τα σκευάσματα anti-PD-L1 (*Durvalumab* και *Atezolizumab* -ακόμα υπό πειραματικές δοκιμές), και anti-CTLA-4 (*Tremelimumab*- ακόμα υπό πειραματική δοκιμή). Από τις κυτταροκίνες με κατασταλτική δράση, μελετώνται σήμερα φάρμακα που χρησιμοποιούν ως μοριακούς στόχους τους παράγοντες TGF-β, LAG-3 και TIM-3 (*και τα τρία όμως, βρίσκονται ακόμα υπό πειραματικές δοκιμές). Από τα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης, μελετώνται σήμερα σκευάσματα που βασίζονται στην έγχυση δένδριτικών κυττάρων, διαφόρων πεπτιδίων και ογκολυτικών ιών (τα οποία όμως βρίσκονται ακόμα υπό πειραματικές δοκιμές). Και τέλος, από τα μονοκλωνικά αντισώματα και τις θεραπείες με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), μελετώνται σήμερα σκευάσματα βασισμένα σε πρωτεΐνες GPC3 (glypican-3 -proteins), σε NK-κύτταρα, σε CIK-κύτταρα, καθώς και η θεραπεία CAR T-cell (*'όλα όμως, βρίσκονται ακόμα σε πειραματικές δοκιμές).

Τρία, σχεδόν, χρόνια πιο μετά (**Μάρτιο του 2022**), οι **Llovet et al.** μελέτησαν τη χρήση της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι ερευνητές συνιστούν τη χορήγηση πρώτη γραμμής αγωγής με τα σκευάσματα αντισωμάτων *Sorafenib* ή *Lenvatinib*, και δεύτερη γραμμής αγωγής με τα σκευάσματα *Regorafenib*, *Cabozantinib* ή *Ramucirumab* – τονίζοντας παράλληλα την κλινική χρησιμότητα των αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (ICIs) στη αύξηση της πενταετούς επιβίωσης των ασθενών αυτών. Παράλληλα, αναφέρουν την έγκριση από τον FDA του σκευάσματος *Sorafenib*, η κλινική αποτελεσματικότητα του οποίου αποδείχθηκε εφάμιλλη του συνδυασμού *Atezolizumab* + *Bevacizumab*, ενώ παράλληλα, ο FDA ενέκρινε ως αποτελεσματική τη χορήγηση της μονοθεραπείας με το *Pembrolizumab*, καθώς και του συνδυασμού *Nivolumab* + *Ipilimumab*, για τους ασθενείς αυτούς.

Σε άλλες μελέτες οι οποίες επιχείρησαν να αναδείξουν τη συμβολή της ανοσοθεραπείας στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, τον **Μάιο του 2015**, οι **Hong et al.** μελέτησαν τις εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι ερευνητές, αφού κάνουν μια αναφορά στην παθοφυσιολογία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, και τονίσουν τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος του

ασθενούς σ' αυτήν, στη συνέχεια προχωρούν στην ανάπτυξη των σημαντικότερων (μέχρι σήμερα) ανοσοθεραπευτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται προς την κατεύθυνση αυτήν. Έτσι, συστήνουν τη χορήγηση: (i) αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (ICIs), εστιάζοντας μάλιστα όχι μόνο στα «κλασικά» σημεία ελέγχου PD-1 και CTLA-4, αλλά και στα λιγότερο ίσως γνωστά TIM-3, OX40, VISTA, LAG-3 και BTLA. Από τους αναστολείς αυτούς, συνιστούν τη μονοθεραπεία με το σκεύασμα *Tremelimumab* (anti- CTLA-4), ως τη μοναδική - μέχρι σήμερα- αποτελεσματική γραμμή αγωγής, την ίδια στιγμή που άλλοι ανοσοθεραπευτικοί συνδυασμοί είναι ακόμα υπό διερεύνηση (σε στάδιο πειραματικών δοκιμών), (ii) σκευασμάτων ενεργού ανοσοποίησης, όπως αυτά που βασίζονται στην α-φετοπρωτεΐνη και στην πρωτεΐνη GPC3 (glypican-3). Τα σκεύασματά αυτά μετρούν ήδη μια δεκαετία από την πρώτη τους κυκλοφορία στην αγορά, και τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι αρκετά ενθαρρυντικά για την αναχαίτιση του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Παράλληλα, διεξάγονται μελέτες για την παρασκευή σκευασμάτων ενεργού ανοσοποίησης που θα βασίζονται και σε άλλους βιοδραστικούς παράγοντες, όπως είναι: τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά κύτταρα), ωστόσο είναι όλα ακόμη υπό στάδιο πειραματικών δοκιμών, (iii) θεραπειών με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), όπως είναι τα κύτταρα-φονείς τα ενεργοποιούμενα από τις λεμφοκίνες (*Lymphokine-activated killer cells*), τα κύτταρα-φονείς τα ενεργοποιούμενα από τις κυτταροκίνες (*Cytokine-induced killer cells*), τα NK κύτταρα, τα NK-T κύτταρα, τα κυττάρων-φονείς που επάγονται από κυτταροκίνες (*cytokine-induced killer cells, CIKs*) και τα T ρυθμιστικά κύτταρα (Tregs). Ωστόσο, καμία από τις θεραπείες αυτές (τις θεραπειών με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων -*adoptive cell therapies*) δεν έχει ακόμα πάρει την επαρκή πειραματική τεκμηρίωση που χρειάζεται, ώστε να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί στην πράξη στους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, με ασφάλεια.

Σχεδόν τρία χρόνια αργότερα τον **Μάρτιο του 2018**, οι **Daher et al.** δημοσιοποίησαν τα αποτελέσματα μιας άλλης συστηματικής ανασκόπησης σχετικά με τη θεραπευτική προσέγγιση για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι ερευνητές κάνουν μια αναφορά σε όλες τις θεραπευτικές επιλογές, υπογραμμίζοντας παράλληλα και την σημασία της ανοσοθεραπείας. Έτσι, κάνουν μια εκτενή αναφορά στο σκεύασμα *Sorafenib*, που έχει ισχυρές αντινεοπλασματικές και αντιαγγειογενετικές ιδιότητες, έχει εγκριθεί από

τον FDA ήδη από το 1990 και χορηγείται σε όλους τους ασθενείς, ανεξαιρέτως του πιθανού βαθμού της ηπατικής τους κίρρωσης. Παράλληλα, από τις θεραπείες με αντισώματα, μελετάται (αλλά βρίσκονται ακόμη υπό πειραματικές δοκιμές) η χρήση πολλών (εγκεκριμένων για άλλες κλινικές χρήσεις) σκευασμάτων με αντιαγγειογενετική δράση (π.χ. τα σκευάσματα *Sunitinib*, *Brivanib*, *Linifanib*, *Vatalanib*, *TSU-68*, *Cediranib*, *Bevacizumab* και *Ramucirumab*, που είναι - θεωρητικώς- όλα εγκεκριμένα), καθώς και η χρήση των αναστολέων του EGFR *Erlotinib* και *Lapatinib*, η χρήση του mTOR ανταγωνιστή *Everolimus*, και η χρήση των αναστολέων πολυκινασών *Nintedanib* και *Regorafenib*. Από τις θεραπείες με ογκολυτικούς ιούς, βρίσκεται ακόμα υπό μελέτη η χρήση του ιού JX-594 για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, καθώς και άλλων ιών για άλλους τύπους καρκίνου. Και τέλος, από τις θεραπείες με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), έχει εγκριθεί η χορήγηση αναστολέων anti-CTLA-4, και anti- PD-1/PDL-1 (*χωρίς ωστόσο, στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, να αναφέρονται αναλυτικά, τα ονόματα των σκευασμάτων).

Τον **Ιανουάριο του 2022**, οι **Rai and Mukherjee** εργάστηκαν σε μια άλλη σπουδαία συστηματική ανασκόπηση που αφορούσε τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τους στόχους της ανοσοθεραπείας για την αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι ερευνητές δίνουν ιδιαίτερη βαρύτητα στη σημασία του μικροπεριβάλλοντος του όγκου, και στη συνέχεια αναφέρονται στις πιο εξελιγμένες (μέχρι σήμερα) μεθόδους ανοσοθεραπείας για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, και ειδικότερα: (i) στη χορήγηση αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (ICIs), από τους οποίους ξεχωρίζουν τα αντισώματα έναντι των PD-1 (με εγκεκριμένα -ως δεύτερη γραμμή αγωγής- τα σκευάσματα *Nivolumab* και *Pembrolizumab*), CTLA-4, και PD-L1, είτε ως μονοθεραπείες, είτε σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων συνδυασμένων μεθόδων που έχουν δώσει θετικά αποτελέσματα μέχρι σήμερα, αποτελούν οι συνδυασμοί αντισωμάτων anti-PD-1/PD-L1 + anti- VEGF (π.χ. ο συνδυασμός *Pembrolizumab* + *Lenvatinib*, ο συνδυασμός *Atezolizumab* + *Bevacizumab*, ο συνδυασμός *Durvalumab* + *Bevacizumab*, ο συνδυασμός *Tremelimumab* + *Durvalumab*, και ο συνδυασμός *Camrelizumab* + *Apatinib*), καθώς και οι συνδυασμοί αντισωμάτων anti- CTLA-4 (π.χ. *Tremelimumab*) + anti-PD-1, (ii) την αγωγή με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*), όπως είναι για παράδειγμα, η αγωγή με

NK-κύτταρα που έχουν διεγερθεί από την IL-2 (*NK cells stimulated with IL-2*), η αγωγή με κύτταρα-φονείς που επάγονται από κυτταροκίνες (*cytokine-induced killer cells, CIKs*) -ως υποβοηθητική αγωγή στην ακτινοθεραπεία, και η αυτόλογη έγχυση λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (*tumor infiltrating lymphocytes, TILs*), (iii) την αγωγή με σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης, από τα οποία όσα περιέχουν την α-φετοπρωτεΐνη (AFP), την πρωτεΐνη MRP3 (*multidrug resistance-associated protein 3*), και τις πρωτεΐνες GPC3 (*glypican-3 -proteins*) έχουν επίσημα εγκριθεί, ενώ αρκετά ακόμα βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο, και (iv) τις συνδυαστικές θεραπείες, που περιλαμβάνουν την ταυτόχρονη χορήγηση δύο ή περισσότερων εγκεκριμένων θεραπευτικών παραγόντων από τους παραπάνω.

Τον **Απρίλιο** της ίδιας χρονιάς (2022), οι **Kudo et al.** έφεραν στη δημοσιότητα τα ευρήματα μιας άλλης έρευνας που αφορούσε την προσφορά του ανερχόμενου ανοσοθεραπευτικού συνδυασμού *Durvalumab + Tremelimumab*, στη θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου σταδίου (μη εγχειρήσιμου) ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Πρόκειται για έναν συνδυασμό αντισωμάτων anti-PD-1 μαζί με anti-CTLA-4, κλινικά εφάμιλλο του συνδυασμού *Nivolumab + Ipilimumab* ο οποίος (δεύτερος συνδυασμός των *Nivolumab + Ipilimumab*) έχει σήμερα εγκριθεί για την αντιμετώπιση του μελανώματος, του καρκίνου του νεφρού, του καρκίνου του παχέος εντέρου υψηλής μικροδορυφορικής αστάθειας και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Στη συγκεκριμένη μελέτη, και σχετικά με τον ανερχόμενο ανοσοθεραπευτικό συνδυασμό *Durvalumab + Tremelimumab*, οι ερευνητές αναφέρουν αναλυτικά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των μελετών και των τριών φάσεων, και προτείνουν -για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου- τις εξής θεραπευτικές οδηγίες: (α) συνδυασμός αντισωμάτων anti-PD-L1 + anti-CTLA4, (β) συνδυασμός αντισωμάτων anti-PD-L1 + anti-VEGF, (γ) διαδοχική χορήγηση των μοτίβων θεραπείας (α) και (β) (δηλαδή, πρώτα τον έναν συνδυασμό, και κατόπιν τον άλλον) που προαναφέρθηκαν, (δ) συνδυασμός των σκευασμάτων *Atezolizumab + Bevacizumab* (ως πρώτη γραμμή αγωγής), (ε) έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό σκευασμάτων *Durvalumab + Tremelimumab*, και μόλις η θεραπεία ολοκληρωθεί, συνέχιση με τον συνδυασμό σκευασμάτων *Atezolizumab + Bevacizumab*, και (στ) έναρξη της θεραπείας με τον συνδυασμό σκευασμάτων *Atezolizumab + Bevacizumab*, μόλις η θεραπεία ολοκληρωθεί, συνέχιση -για μικρό

χρονικό διάστημα- με τον συνδυασμό σκευασμάτων *Durvalumab + Tremelimumab*, και λήξη της θεραπείας ξανά με τον αρχικό συνδυασμό *Atezolizumab + Bevacizumab*.

Δυο μήνες πιο μετά (**Ιούνιος του 2022**), οι **Zhang et al.** ασχολήθηκαν με την πρόοδο της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι ερευνητές τόνισαν την κλινική σημασία της χορήγησης αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου (*ICIs*), καθώς και των συνδυαστικών θεραπειών - χωρίς όμως να δίνουν πιο πολλά στοιχεία σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα εγκεκριμένων -σήμερα- σκευασμάτων.

Και τέλος, την ίδια ακριβώς χρονική περίοδο (**Ιούνιο του 2022**), οι **Abushukair and Saeed** δημοσίευσαν μια ακόμα σημαντική συστηματική ανασκόπηση με θέμα τη χρήση των ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων (εκτός των αναστολέων των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου) στην σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Η ανασκόπηση βασίστηκε σε σκευάσματα που είναι υπό πειραματική δομική σήμερα, από τα οποία και αναφέρει ενδεικτικά: τα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης που παρασκευάζονται με βάση τις πρωτεΐνες GPC3 (*glypican-3*), τα σκευάσματα ενεργού ανοσοποίησης που παρασκευάζονται με βάση την πρωτεΐνη MRP3 (*multidrug resistance-associated protein 3*), τα σκευάσματα που εκμεταλλεύονται τη χρήση των ογκολυτικών ιών (και ιδίως του ιού JX-594), καθώς και τις διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις που πραγματοποιούνται με έγχυση τροποποιημένων ανοσοκυττάρων (*adoptive cell therapies*). Όλες αυτές οι επιλογές βρίσκονται σήμερα σε πειραματικό στάδιο, για τη θεραπεία του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου, και για τον λόγο αυτόν, αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή στο άμεσο μέλλον.

V. ΕΓΓΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΒΑΣΕΙ ΤΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ NCCN

Με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network (NCCN), οι τρέχουσες κυριότερες εγκεκριμένες ανοσοθεραπευτικές επιλογές είναι οι εξής:

- 1) Για τον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής, χρησιμοποιούνται θεραπευτικά οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs) anti-PD-1 (Nivolumab και Pembrolizumab) με βάση τον έλεγχο MSI ή MMR, την ανοσοέκφραση PD-L1 και το υψηλό φορτίο μεταλλάξεων (TMB-H) καθώς και το μονοκλωνικό αντίσωμα anti-HER-2 (Trastuzumab), εφόσον διαπιστωθεί υπερέκφραση από τον όγκο (*NCCN Guidelines Version 4.2022, Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers*).
- 2) Για τον καρκίνο του στομάχου χορηγείται το μονοκλωνικό anti-HER-2 αντίσωμα Trastuzumab εφόσον διαπιστωθεί HER-2 υπερέκφραση, σε συνδυασμό με άλλο ανοσοθεραπευτικό παράγοντα ή/και χημειοθεραπεία. Επίσης αξιοποιούνται οι anti-PD1 παράγοντες:
 - α) Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για ασθενείς με HER2-αρνητικούς όγκους και PD-L1 CPS ≥ 5 και
 - β) Pembrolizumab ως 2^{ης} γραμμής θεραπεία για MSI-H/dMMR ή TMB-H όγκους (*NCCN Guidelines Version 2.2022, Gastric Cancer*).
- 3) Στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου, χρησιμοποιούνται τα anti-PD-1 αντισώματα (Nivolumab και Pembrolizumab) μόνα ή σε συνδυασμό με το anti-CTLA-4 αντίσωμα Ipilimumab ως 1^{ης} ή επόμενης γραμμής θεραπεία για τα καρκινώματα με MSI-H/dMMR καθώς και τα αντισώματα anti-HER-2 (Trastuzumab), anti-EGFR (Cetuximab και Panitumumab), anti-VEGF (Bevacizumab) κ.ά. ανάλογα με τον μοριακό φαινότυπο του όγκου (*NCCN Guidelines Version 3.2022, Colon Cancer*).
- 4) Τέλος, για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα γίνεται θεραπευτική χρήση κυρίως των anti-PDL1 Atezolizumab και Durvalumab και του anti-CTLA4 Tremelimumab, σε συνδυαστικές θεραπείες που περιλαμβάνουν Atezolizumab-Bevacizumab ή Tremelimumab-Durvalumab (*NCCN Guidelines Version 5.2022, Hepatobiliary Cancers*).

VI. ΣΥΖΗΤΗΣΗ: ΟΙ ΜΕΧΡΙ ΣΗΜΕΡΑ ΚΑΤΑΚΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ, ΤΑ ΗΘΙΚΑ ΔΙΛΗΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ

Με βάση όλα τα παραπάνω επιστημονικά τεκμήρια που παρουσιάστηκαν σχετικά με τις σύγχρονες εφαρμογές της ανοσοθεραπείας στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του πεπτικού συστήματος, εύκολα αντιλαμβάνεται κανείς τον βαθμό στον οποίον οι κατακτήσεις της σημερινής επιστήμης μπορούν να ανοίξουν στους καρκινοπαθείς ασθενείς του μέλλοντος καινούργιους ορίζοντες. Παράλληλα, καινούργιοι ορίζοντες ανοίγονται και για τους επαγγελματίες υγείας όλων των κλινικών ειδικοτήτων, ξεκινώντας από το ιατρικό προσωπικό που αναλαμβάνει τον μεγαλύτερο βαθμό της ευθύνης της επιλογής θεραπευτικής γραμμής και καταλήγοντας σε όλες τις άλλες εξειδικεύσεις που εξυπηρετούν τις ποικίλες και συχνά περίπλοκες ανάγκες υγείας του καρκινοπαθούς ασθενούς. Οι ορίζοντες αυτοί προϋποθέτουν τη κατάκτηση καινούργιων και βαθύτερων γνώσεων πάνω στην παθοφυσιολογία του ανθρώπινου καρκίνου, αλλά και πάνω στον τρόπο με τον οποίον τα νέας τεχνολογίας ανοσοθεραπευτικά σκευάσματα έρχονται να προσφέρουν τη λύση, στοχευμένα και εξατομικευμένα, με ελάχιστες παρενέργειες.

Από την άλλη πάλι πλευρά, τα ηθικά διλήμματα που ελλοχεύουν σε ό,τι αφορά την πρακτική εφαρμογή της ανοσοθεραπείας στον κλινικό χώρο, είναι πολλά και άξια συζήτησης: Το πρώτο ηθικό δίλημμα που εμφανίζεται, αφορά τη συναίνεση των ασθενών στην ανοσοθεραπευτική αγωγή που πρόκειται να λάβουν. Η συναίνεση αυτή, για να δοθεί, θα πρέπει πρώτα ο ασθενής να έχει ενημερωθεί πλήρως και σε βάθος σχετικά με τη φύση (αναλυτικά συστατικά, προέλευση) του σκευάσματος που πρόκειται να του χορηγηθεί, τις θεραπευτικές του ενδείξεις, και όλες τις -πιθανές ή λιγότερο πιθανές- παρενέργειες που μπορεί να προκύψουν από τη χορήγηση. Μια τέτοια ενημέρωση προϋποθέτει ότι ο ασθενής θα κατέχει ένα ελάχιστο γνωστικό υπόβαθρο για να μπορέσει να καταλάβει, και φυσικά, ότι ο επαγγελματίας υγείας θα έχει τον χρόνο, τη διάθεση και την ευγένεια να τού εξηγήσει όλα όσα μπορεί να χρειαστούν, να απαντήσει στις όποιες απορίες του, αλλά και να τον ενθαρρύνει να διασταυρώσει το υλικό της νοσοκομειακής ενημέρωσης και από εξωγενείς πηγές (συγγράμματα, πανεπιστήμια, εγκεκριμένες επιστημονικές βάσεις δεδομένων του διαδικτύου κ.ά.). Όπως είναι φυσικό, οι προϋποθέσεις αυτές δεν πληρούνται πάντοτε,

είτε επειδή ο ασθενής μπορεί να κατέχει μια πολύ βασική γνώση στα θέματα της υγείας (και να μη μπορεί να αντιληφθεί τι ακριβώς θα του προσφέρει το συγκεκριμένο ανοσοθεραπευτικό σκεύασμα), είτε επειδή ο επαγγελματίας υγείας δεν έχει την ευχέρεια χρόνου να ασχοληθεί με την ενημερωμένη συγκατάθεση του ασθενή, έτσι όπως πρέπει.

Επιπλέον, ένα ακόμα σοβαρό (και επίκαιρο) ηθικό δίλημμα, σχετίζεται με το κατά πόσον ο επιστημονικός κόσμος που εργάζεται πίσω από την παρασκευή και την εμπορική διάθεση του εκάστοτε ανοσοθεραπευτικού φαρμάκου έχει υγιή (όχι ωφελιμιστικά ή σκοτεινά) κίνητρα απέναντι στην υγεία της κοινότητας. Τίθεται δηλαδή σοβαρότατο θέμα εμπιστοσύνης του «καταναλωτικού» κοινού (νοσοκομεία, ασθενείς) του εκάστοτε ανοσοθεραπευτικού σκευάσματος σε ό,τι αφορά το κατά πόσον το σκεύασμα είναι *πράγματι* αυτό που υποτίθεται πως είναι (και δεν είναι π.χ. κάποιο άλλο ενέσιμο υλικό), αλλά και το κατά πόσον είναι *πράγματι* ευεργετικό για την διατήρηση ή/και την προαγωγή της υγείας στο νοσοκομείο και στην κοινότητα. Στις περιπτώσεις αυτές, η κατασκευάστρια εταιρεία του κάθε σκευάσματος καλείται, παραμερίζοντας τα όποια οικονομικά ή ωφελιμιστικά κίνητρα, και έξω από πολιτικές, οικονομικές ή άλλες σκοπιμότητες, να δείξει πλήρη ειλικρίνεια και διαφάνεια -όχι μόνο ως προς τα ακριβή συστατικά (προέλευση, είδος, τρόπος παρασκευής) που έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή του εκάστοτε ανοσοθεραπευτικού σκευάσματος, αλλά και ως προς τις πιθανές αρνητικές -βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες- επιπτώσεις του στην (σωματική, ψυχική και πνευματική) υγεία, τόσο των ίδιων των ασθενών που θα το λάβουν, όσο και των απογόνων τους (π.χ. αν το σκεύασμα επηρεάζει αρνητικά με οποιονδήποτε τρόπο την ποιότητα ή τη σύσταση των ωαρίων/σπερματοζωαρίων). Προς την ίδια κατεύθυνση, ο ρόλος του κάθε επαγγελματία υγείας που καλείται να χορηγήσει το σκεύασμα είναι ιδιαίτερος κρίσιμος, διότι αποτελεί το τελευταίο σκαλοπάτι πριν από την (*πόσο καλά, αλήθεια, ενημερωμένη;*) συγκατάθεση, και συνεπώς έχει χρέος να ενημερώσει με ειλικρίνεια τον ασθενή για όλες τις πιθανές παρενέργειες ή κινδύνους, παραμερίζοντας τα όποια δικά του (οικονομικά ή άλλα) οφέλη. Στο σημείο αυτό, οι κώδικες δεοντολογίας των επαγγελματιών υγείας έχουν συνήθως λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με το πώς ο κάθε επαγγελματίας υγείας οφείλει να συμπεριφέρεται στον χώρο εργασίας του, προάγοντας την ηθική, την ακεραιότητα και την ευσυνειδησία.

Τέλος, ένα ακόμα σημαντικό ηθικό δίλημμα που αξίζει να συζητηθεί σχετικά με τη χορήγηση των σκευασμάτων αυτών, είναι το κατά πόσον το (υπέρογκο, τις περισσότερες φορές) κόστος που απαιτείται για την παρασκευή τους, επιτρέπει την δίκαιη και ίση διάθεσή τους σε όλους ανεξαιρέτως τους καρκινοπαθείς ασθενείς. Το γεγονός αυτό ισχύει ακόμα περισσότερο για τα σκευάσματα που περιλαμβάνουν αυτόλογες μεταγγίσεις, και που η επεξεργασία τους στο εργαστήριο φτάνει να κοστίζει πολύ υψηλά ποσά -τα οποία αρκετοί ασθενείς (ακόμα και ασφαλισμένοι, πολλές φορές) αδυνατούν να καλύψουν. Η άνιση οικονομική μεταχείριση των ασθενών στον χώρο της υγείας αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα των περισσότερων κρατών του κόσμου σήμερα, και η διάθεση των ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων στην αγορά σίγουρα δε θα ήταν επιθυμητό να αποτελέσει ακόμα μια αφορμή για επιδείνωση του προβλήματος και οικονομικό αποκλεισμό των πιο ευάλωτων (κοινωνικοοικονομικά) ασθενών από τη θεραπευτική αγωγή που έχουν ανάγκη.

Τα προβλήματα αυτά, σε συνδυασμό με τα υψηλά οικονομικά κόστη που απαιτεί εν γένει η έρευνα στην ανοσοθεραπεία, αποτελούν σημαντική τροχοπέδη στην ευρεία διάθεση και εξάπλωση των ανοσοθεραπευτικών σκευασμάτων στην αγορά διεθνώς, ωστόσο, επειδή όλα αυτά τα ζητήματα είναι εξαιρετικά σοβαρά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν με προσοχή, προτού ο κάθε ασθενής μεμονωμένα αποφασίσει να δεχθεί να του χορηγηθεί το όποιο σκεύασμα, αλλά και προτού ο κάθε επαγγελματίας υγείας μεμονωμένα αποφασίσει να το χορηγήσει σε ασθενή του.

VII. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, ο καρκίνος του πεπτικού συστήματος στον άνθρωπο αποτελεί μια μεγάλη πρόκληση, για την σύγχρονη επιστήμη, η οποία έχει πραγματοποιήσει τεράστια άλματα προς την κατεύθυνση της θεραπευτικής του αποκατάστασης, σε όλα τα επίπεδα. Σε γενικές γραμμές, οι σοβαρότερες μορφές καρκίνου του πεπτικού συστήματος από τις οποίες προσβάλλεται σήμερα η πλειονότητα των ασθενών στις δομές υγείας ανά τον κόσμο, είναι: ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής, ο καρκίνος του στομάχου, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ο καρκίνος του ήπατος με κυριότερο το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Σε όλες αυτές τις μορφές νεοπλασίας, ο θεράπων ιατρός αναλαμβάνει τη θεραπευτική αντιμετώπιση αφού πρώτα έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια το στάδιο της νόσου (στάδιο καρκίνου), και -συνήθως-

αφού έχει ολοκληρωθεί η ιστολογική και μοριακή ταυτοποίηση (μοριακός φαινότυπος) του όγκου. Από τη στιγμή αυτή και μετά, ξεκινά μια δαιδαλώδης και - συνήθως- χρονοβόρα και επίπονη προσπάθεια θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών, η οποία μπορεί να διεκπεραιωθεί με έναν ή περισσότερους από τις παρακάτω διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές: ακτινοθεραπεία, χειρουργική εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου ή/και των μεταστατικών όγκων, χημειοθεραπεία, μοριακή στόχευση του όγκου ή/και του περιβάλλοντός του, ανοσοθεραπεία, γονιδιακή θεραπεία, και παρηγορητική φροντίδα. Από τις επιλογές αυτές, η πιο σύγχρονη από άποψη εφαρμογής της επιστήμης στην κλινική πρακτική, είναι η ανοσοθεραπεία, διότι προσφέρει τη δυνατότητα ενεργοποίησης ή/και αύξησης του επιθετικού δυναμικού του ανοσοποιητικού συστήματος του ίδιου του ασθενούς, έναντι του όγκου.

Δεδομένου ότι η ανοσοθεραπεία δεν αποτελεί ενιαία θεραπευτική μεθοδολογία, αλλά περιλαμβάνει πολλαπλά σχήματα, ο γιατρός θα πρέπει να επιλέξει τα καταλληλότερα για τον ασθενή με βάση το στάδιο, τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και την μοριακή υπογραφή του όγκου. Οι θεραπευτικές επιλογές διαμορφώνουν ένα τοπίο ιδιαιτέρως δαιδαλώδες και σε κάθε περίπτωση, οποιαδήποτε κι αν είναι η θεραπευτική επιλογή που θα αποφασιστεί από τον θεράποντα ιατρό, είναι πάντοτε σημαντικό να θυμάται κανείς ότι χρειάζεται να σταθμιστούν προσεκτικά τα πιθανά οφέλη, παράλληλα με τις πιθανές παρενέργειες, ενώ θα πρέπει να τηρούνται απαρέγκλιτα όλες οι αρχές ηθικής και δεοντολογίας που έχουν θεσπιστεί για την προσφορά υπηρεσιών υγείας, στις δομές φροντίδας της υγείας ανά τον κόσμο (ευσυνείδητη χρήση της επιστημονικής γνώσης για όλους ανεξαιρέτως τους ανθρώπους, ειλικρίνεια, δικαιοσύνη και αφιλοκέρδεια απέναντι στον ασθενή, σεβασμός στο δικαίωμα επιλογής του ασθενή για την υγεία του και τη ζωή του, σεβασμός στην ιδιωτικότητα του, σεβασμός στην προσωπική του ελευθερία για αλλαγή ή για τερματισμό ή για ακύρωση θεραπείας, για τον οποιονδήποτε λόγο εκείνος θεωρεί σημαντικό). Υπό τις προϋποθέσεις αυτές, η ανοσοθεραπεία αποτελεί έναν ιδιαιτέρως χρήσιμο και πολύτιμο σύμμαχο του σύγχρονου ιατρού-ογκολόγου, στη μάχη κατά του καρκίνου του πεπτικού συστήματος των ασθενών του.

VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Troy A. Baudino (2015) Targeted Cancer Therapy: The Next Generation of Cancer Treatment, *Curr Drug Discov Technol*; 12(1):3-20.
2. Luca Falzone, Salvatore Salomone, Massimo Libra (2018) Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium, *Front Pharmacol*; 9: 1300.
3. Chiara Martinelli, Gianni Ciofani (2019) Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges, *Ecancermedical science*; 13: 961.
4. Shuangshuang Lu, Jiayi Wu, Yan Fang, Wei Wang, Yu Zong (2018) The impact of surgical excision of the primary tumor in stage IV breast cancer on survival: a meta-analysis, *Oncotarget*. 2018 Feb 20; 9(14): 11816–11823.
5. Samer Tohme, Richard L. Simmons, and Allan Tsung (2017) Surgery for Cancer: A Trigger for Metastases, *Cancer Res*. 2017 Apr 1; 77(7): 1548–1552.
6. Manisha Sahu and Hemakumari Suryawanshi (2021) Immunotherapy: The future of cancer treatment, *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021 May-Aug; 25(2): 371.
7. Angela Coulter and John Oldham (2016) Person-centred care: what is it and how do we get there?, *Future Hosp J*. 2016 Jun; 3(2): 114–116.
8. Sanne Jannick Kuipers, Jane Murray Cramm, and Anna Petra Nieboer (2019) The importance of patient-centered care and co-creation of care for satisfaction with care and physical and social well-being of patients with multi-morbidity in the primary care setting, *BMC Health Serv Res*. 2019 Jan 8; 19(1):13.
9. Charles G Drake, Elizabeth Jaffee, Drew M Pardoll (2006) Mechanisms of immune evasion by tumors, *Adv Immunol*. 2006; 90:51-81.
10. En-Si Ma, Zheng-Xin Wang, Meng-Qi Zhu, and Jing Zhao (2022) Immune evasion mechanisms and therapeutic strategies in gastric cancer, *World J Gastrointest Oncol*. 2022 Jan 15; 14(1): 216–229.
11. Thomas Menter and Alexandar Tzankov (2018) Mechanisms of Immune Evasion and Immune Modulation by Lymphoma Cells, *Front Oncol*. 2018; 8: 54.
12. Yavar Shiravand, Faezeh Khodadadi, Seyyed Mohammad Amin Kashani, Seyed Reza Hosseini-Fard, Shadi Hosseini, Habib Sadeghirad, Rahul Ladwa, Ken

- O'Byrne, Arutha Kulasinghe (2022) Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy, *Curr Oncol.* 2022 Apr 24;29(5):3044-3060.
13. Jiang-Jiang Qin, Xin Li, Courtney Hunt, Wei Wang, Hui Wang, Ruiwen Zhang (2018) Natural products targeting the p53-MDM2 pathway and mutant p53: Recent advances and implications in cancer medicine, *Genes Dis.* 2018 Jul 20;5(3):204-219.
 14. Alex D. Waldman, Jill M. Fritz, and Michael J. Lenardo (2020) A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice, *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(11): 651–668.
 15. K. Esfahani, L. Roudaia, N. Buhlaiga, S.V. Del Rincon, N. Papneja, and W.H. Miller (2020) A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future, *Curr Oncol.* 2020 Apr; 27(Suppl 2): S87–S97.
 16. Louis M. Weiner, Madhav V. Dhodapkar, and Soldano Ferrone (2009) Monoclonal Antibodies for Cancer Immunotherapy, *Lancet.* 2009 Mar 21; 373(9668): 1033–1040.
 17. David Zahavi and Louis Weiner (2020) Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy, *Antibodies (Basel).* 2020 Sep; 9(3): 34.
 18. Manu Mitra (2019) DNA Repairing and its Mechanism in the Cell, Project: Mini Review, doi:10.5281/zenodo.3338556.
 19. Hannah Christina Puhr, Matthias Preusser, and Aysegül Ilhan-Mutlu (2021) Immunotherapy for Esophageal Cancers: What Is Practice Changing in 2021?, *Cancers (Basel).* 2021 Sep; 13(18): 4632.
 20. Hira Shaikh, Amir Kamran, and Dulabh K Monga (2021) Immunotherapy in gastroesophageal cancers: Current state and future directions, *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Mar; 27(2): 395–404.
 21. Karen Mulder, Howard Lim, Deepti Ravi, Shahida Ahmed, Bryan Brunet, Janine Davies, Corinne Doll, Dorie-Anna Dueck, Vallerie Gordon (2022) Current Role of Immunotherapy in Gastric, Esophageal and Gastro-Esophageal Junction Cancers-A Report from the Western Canadian Gastrointestinal Cancer Consensus Conference, *Curr Oncol.* 2022 Apr 29;29(5):3160-3170.
 22. Xiaoying Li, Qian Huang, Yanna Lei, Xiufeng Zheng, Shuang Dai, Weibing Leng, and Ming Liu (2021) Locally advanced gastroesophageal junction cancer with pathological complete response to neoadjuvant therapy: a case report and literature review, *Ann Transl Med.* 2021 Mar; 9(6): 513.

23. Nischala Ammannagari and Ajlan Atasoy (2018) Current status of immunotherapy and immune biomarkers in gastro-esophageal cancers, *J Gastrointest Oncol.* 2018 Feb; 9(1): 196–207.
24. Emily F. Goode and Elizabeth C. Smyth (2016) Immunotherapy for Gastroesophageal Cancer, *J Clin Med.* 2016 Oct; 5(10): 84.
25. Alexander Stein, and Peter Thuss-Patience (2019) Immunotherapy in Esophagogastric Adenocarcinoma, *Visc Med.* 2019 Mar; 35(1): 12–16.
26. David Vrána, Marcel Matzenauer, Čestmír Neoral, René Aujeský, Radek Vrba, Bohuslav Melichar, Nikol Rušarová, Marie Bartoušková, and Janusz Jankowski (2019) From Tumor Immunology to Immunotherapy in Gastric and Esophageal Cancer, *Int J Mol Sci.* 2019 Jan; 20(1): 13.
27. Ronan J Kelly, Jaffer A Ajani, Jaroslaw Kuzdzal, Thomas Zander, Eric Van Cutsem, Guillaume Piessen, Guillermo Mendez (2021) Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer, *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1191-1203.
28. Li Yang, Xian-Zhe Dong, Xiao-Xuan Xing, Xiao-Hui Cui, Lin Li, and Lan Zhang (2020) Efficacy and safety of anti-PD-1/anti-PD-L1 antibody therapy in treatment of advanced gastric cancer or gastroesophageal junction cancer: A meta-analysis, *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Nov 15; 12(11): 1346–1363.
29. Alexander G. Raufi and Samuel J. Klemptner (2015) Immunotherapy for advanced gastric and esophageal cancer: preclinical rationale and ongoing clinical investigations, *J Gastrointest Oncol.* 2015 Oct; 6(5): 561–569.
30. Nikolaos Charalampakis, Sergios Tsakatikas, Dimitrios Schizas, Stylianos Kykalos, Maria Tolia, Rodanthi Fioretzaki, Georgios Papageorgiou (2022) Trimodality treatment in gastric and gastroesophageal junction cancers: Current approach and future perspectives, *World J Gastrointest Oncol.* 2022 Jan 15; 14(1): 181–202.
31. Ali Zubair Siddiqui, and Khaldoun Almhanna (2021) Beyond Chemotherapy, PD-1, and HER-2: Novel Targets for Gastric and Esophageal Cancer, *Cancers (Basel).* 2021 Sep; 13(17): 4322.
32. Mojun Zhu, Chunhua Chen, Nathan R Foster, Christopher Hartley, Taofic Mounajjed, Marcela A Salomao (2022) Pembrolizumab in Combination with Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Patients with Resectable Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction, *Clin Cancer Res.* 2022 Jul 15;28(14):3021-3031.

33. David H Ilson (2021) Immunotherapy in esophagogastric cancer, *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021 Oct;19(10):639-647.
34. Anica Högner, Markus Moehler (2022) Immunotherapy in Gastric Cancer, *Curr Oncol*. 2022 Mar 2;29(3):1559-1574.
35. Luhong Yang, Yanxia Wang, and Huafeng Wang (2019) Use of immunotherapy in the treatment of gastric cancer, *Oncol Lett*. 2019 Dec; 18(6): 5681–5690.
36. Kexin Li, Ashley Zhang, Xiaoya Li, Hongtao Zhang, Lianmei Zhao (2021) Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer, *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021 Dec;1876(2):188615.
37. Satoko Matsueda and David Y. Graham (2014) Immunotherapy in gastric cancer, *World J Gastroenterol*. 2014 Feb 21; 20(7): 1757–1667.
38. C Coutzac, S Pernot, N Chaput, A Zaanani (2019) Immunotherapy in advanced gastric cancer, is it the future?, *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jan;133:25-32.
39. Helena Magalhães, Mário Fontes-Sousa, and Manuela Machado (2018) Immunotherapy in Advanced Gastric Cancer: An Overview of the Emerging Strategies, *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 2018: 2732408.
40. Riccardo Dolcetti, Valli De Re, and Vincenzo Canzonieri (2018) Immunotherapy for Gastric Cancer: Time for a Personalized Approach?, *Int J Mol Sci*. 2018 Jun; 19(6): 1602.
41. Akihito Kawazoe, Kohei Shitara, Narikazu Boku, Takaki Yoshikawa, Masanori Terashima (2021) Current status of immunotherapy for advanced gastric cancer, *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Jan 1;51(1):20-27.
42. Yoonjin Kwak, An Na Seo, Hee Eun Lee, and Hye Seung Lee (2020) Tumor immune response and immunotherapy in gastric cancer, *J Pathol Transl Med*. 2020 Jan; 54(1): 20–33.
43. Siwei Pan, Kai Li, Baojun Huang, Jinyu Huang, Huimian Xu, and Zhi Zhu (2021) Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a network meta-analysis of well-designed randomized controlled trials, *Ann Transl Med*. 2021 Feb; 9(4): 290.
44. Elena Niccolai, Antonio Taddei, Domenico Prisco, and Amedeo Amedei (2015) Gastric cancer and the epoch of immunotherapy approaches, *World J Gastroenterol*. 2015 May 21; 21(19): 5778–5793.

45. Xiaojing Chang, Xiaohui Ge, Yufeng Zhang, Xiaoying Xue (2022) The current management and biomarkers of immunotherapy in advanced gastric cancer, *Medicine (Baltimore)*. 2022 May 27;101(21):e29304.
46. Jun Xie, Liping Fu, Li Jin (2021) Immunotherapy of gastric cancer: Past, future perspective and challenges, *Pathol Res Pract*. 2021 Feb;218: 153322.
47. Qing Wei, Xing Yuan, Jingjing Li, Qi Xu, and Jieer Ying (2020) PD-1 inhibitor combined with apatinib for advanced gastric or esophagogastric junction cancer: a retrospective study, *Transl Cancer Res*. 2020 Sep; 9(9): 5315–5322.
48. Lindsey Carlsen, Kelsey E. Huntington, and Wafik S. El-Deiry (2022) Immunotherapy for Colorectal Cancer: Mechanisms and Predictive Biomarkers, *Cancers (Basel)*. 2022 Feb; 14(4): 1028.
49. Gol Golshani and Yue Zhang (2020) Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review, *Therap Adv Gastroenterol*. 2020; 13: 1756284820917527.
50. Karuna Ganesh, Zsofia K. Stadler, Andrea Cercek, Robin B. Mendelsohn, Jinru Shia, Neil H. Segal (2019) Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun; 16(6): 361–375.
51. Ahui Fan, Boda Wang, Xin Wang, Yongzhan Nie, Daiming Fan, Xiaodi Zhao, and Yuanyuan Lu (2021) Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective, *Int J Biol Sci*. 2021; 17(14): 3837–3849.
52. Akira Ooki, Eiji Shinozaki, and Kensei Yamaguchi (2021) Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current and Future Strategies, *J Anus Rectum Colon*. 2021; 5(1): 11–24.
53. Nor Adzimah Johdi and Nur Fazilah Sukor (2020) Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies, *Front Immunol*. 2020; 11: 1624.
54. Joseph Tintelnot and Alexander Stein (2019) Immunotherapy in colorectal cancer: Available clinical evidence, challenges and novel approaches, *World J Gastroenterol*. 2019 Aug 7; 25(29): 3920–3928.
55. Junyong Weng, Shanbao Li, Zhonglin Zhu, Qi Liu, Ruoxin Zhang, Yufei Yang, Xinxiang Li (2022) Exploring immunotherapy in colorectal cancer, *J Hematol Oncol*. 2022 Jul 16;15(1):95.
56. Xuan Sun, Jian Suo, and Jun Yan (2016) Immunotherapy in human colorectal cancer: Challenges and prospective, *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 28; 22(28): 6362–6372.

57. Aaron J Franke, William Paul Skelton, Jason S Starr, Hiral Parekh, James J Lee, Michael J Overman, Carmen Allegra, Thomas J George (2019) Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches, *J Natl Cancer Inst.* 2019 Nov 1;111(11):1131-1141.
58. Patrick M Boland and Wen Wee Ma (2017) Immunotherapy for Colorectal Cancer, *Cancers (Basel)*. 2017 May 11;9(5):50.
59. Charles Robert Lichtenstern, Rachael Katie Ngu, Shabnam Shalapour, and Michael Karin (2020) Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer, *Cells*. 2020 Mar; 9(3): 618.
60. Alexander Stein, Gunnar Folprecht (2018) Immunotherapy of Colon Cancer, *Oncol Res Treat.* 2018;41(5):282-285.
61. Parul Agarwal, Dung T. Le, Patrick M Boland (2021) Immunotherapy in colorectal cancer, *Adv Cancer Res.* 2021;151:137-196.
62. Josep M Llovet, Florian Castet, Mathias Heikenwalder, Mala K Maini, Vincenzo Mazzaferro, David J. Pinato, Eli Pikarsky, Andrew X. Zhu, Richard S. Finn (2022) Immunotherapies for hepatocellular carcinoma, *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Mar;19(3):151-172.
63. Christo Kole, Nikolaos Charalampakis, Sergios Tsakatikas, Michail Vailas, Dimitrios Moris, Efthymios Gkotsis, Stylianos Kykalos, Michalis V. Karamouzis, and Dimitrios Schizas (2020) Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma: A 2021 Update, *Cancers (Basel)*. 2020 Oct; 12(10): 2859.
64. Justin K. H. Liu, Andrew F. Irvine, Rebecca L. Jones, Adel Samson (2022) Immunotherapies for hepatocellular carcinoma, *Cancer Med.* 2022 Feb;11(3):571-591.
65. Vikrant Rai and Sandeep Mukherjee (2022) Targets of immunotherapy for hepatocellular carcinoma: An update, *World J Hepatol.* 2022 Jan 27; 14(1): 140–157.
66. Michael P. Johnston and Salim I. Khakoo (2019) Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current and future, *World J Gastroenterol.* 2019 Jun 28; 25(24): 2977–2989.
67. Saleh Daher, Muhammad Massarwa, Ariel A. Benson, and Tawfik Khoury (2018) Current and Future Treatment of Hepatocellular Carcinoma: An Updated Comprehensive Review, *J Clin Transl Hepatol.* 2018 Mar 28; 6(1): 69–78.

68. Ying Zhang, Xiang Zhang, Ming Kuang, Jun Yu (2022) Emerging insights on immunotherapy in liver cancer, *Antioxid Redox Signal*. 2022 Jun 25.
69. Masatoshi Kudo (2022) Durvalumab Plus Tremelimumab: A Novel Combination Immunotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma, *Liver Cancer*. 2022 Apr; 11(2): 87–93.
70. Yu-Peng Hong, Zi-Duo Li, Pankaj Prasoon, and Qi Zhang (2015) Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: From basic research to clinical use, *World J Hepatol*. 2015 May 8; 7(7): 980–992.
71. Hassan Mohammed Abushukair and Anwaar Saeed (2022) Hepatocellular carcinoma and immunotherapy: Beyond immune checkpoint inhibitors, *World J Gastrointest Oncol*. 2022 Jun 15; 14(6): 1210–1212.
72. Maartje W. Rohaan, Sofie Wilgenhof, and John B. A. G. Haanen (2019) Adoptive cellular therapies: the current landscape, *Virchows Arch*. 2019; 474(4): 449–461.
73. Alejandrina Hernández-López, Mario A. Téllez-González, Paul Mondragón-Terán, and Angélica Meneses-Acosta (2021) Chimeric Antigen Receptor-T Cells: A Pharmaceutical Scope, *Front Pharmacol*. 2021; 12: 720692.
74. Saranya Chidambaranathan-Reghupaty, Paul B. Fisher, and Devanand Sarkar (2021) Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification, *Adv Cancer Res*. 2021; 149: 1–61.
75. Kwabena O. Asafo-Agyei; Hrishikesh Samant (2022) *Hepatocellular Carcinoma*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.